

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

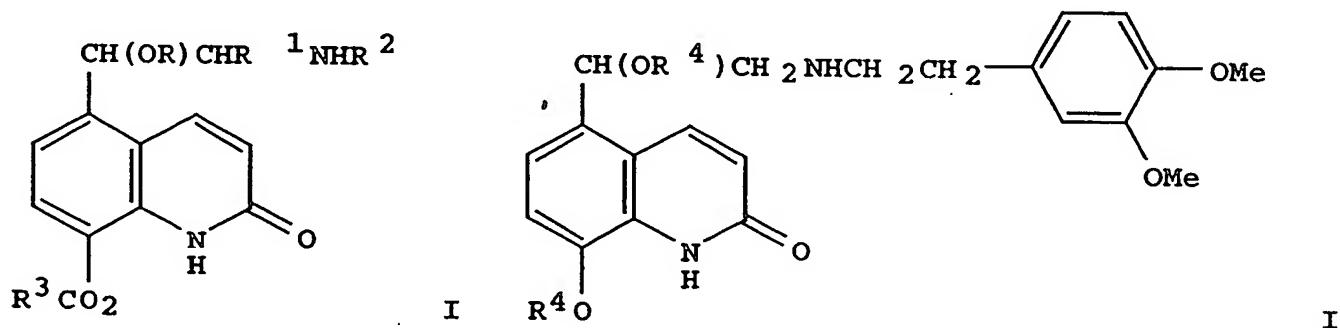
**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Carbostyryl derivatives. Nakagawa, Kazuyuki; Yo, Eiyu; Yoshizaki, Shiro; Tamada, Shigeharu. (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Japan). Belg. (1977), 68 pp. CODEN: BEXXAL BE 849794 19770415 Patent written in French. Application: BE Priority: JP 76-121423 19761008. CAN 88:105164 AN 1978:105164 CAPLUS

Patent Family Information

Abstract

Carbostyrls I ($R = H, COCHMe_2, Ac, cyclohexylcarbonyl, 4-MeC_6H_4CO, cyclopropylcarbonyl; R_1 = H, Et, Me; R_2 = CHMe_2, Et, CMe_2CH_2Ph, CH_2CH_2C_6H_3(OMe)_2-3,4, CH_2Ph, CMe_3; R_3 = CHMe_2, Me, cyclohexyl, C_6H_4Me-4, C_6H_3(OMe)_2-3,4, cyclopropyl, cyclohexylethyl, CH_2Ph, 3,4-methylenedioxyphenyl, CH_2CMe_3, CMe_3$) and some 3,4-dihydro derivs. and enol acylates (33 compds.) were prep'd., e.g. by acylating 8-hydroxycarbostyrls. Thus, 500 mg, II ($R_4 = H$) was treated with cyclopropanecarbonyl chloride to give 210 mg II ($R_4 = cyclopropanecarbonyl$), which had 68.7 times the effect of isoproterenol on heart rate.



VE.

ROYAUME DE BELGIQUE



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

N° 849.794

Classef. Internat.: C 07 D

Mise en lecture le: 15-4-1977

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 23 décembre 1976 à 15 h. 15

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.,

No. 2-9, Kandatsukasa-cho, Chiyoda-ku, Tokyo (Japon),

repr. par l'Office Hanssens S.P.R.L. à Bruxelles,

T.40-D

un brevet d'invention pour: Dérivés de carbostyrile et leur procédé de préparation,

(Inv.: K. Nakagawa, E. Yo, Sh. Yoshizaki et Sh. Tamada),

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet déposée au Japon le 8 octobre 1976, n° 121423/76.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémento descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 14 janvier 1977

PAR DÉLEGATION SPÉCIALE:

Le Directeur

Imp. MINÉCO BEL 23 F.376


A. SCHURMANS

84-879

BREVET D'INVENTION

Société dite :

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

"Dérivés de carbostyrile et leur procédé de préparation".

(Inventeurs : Kazuyuki NAKAGAWA, Eiyu YO, Shiro YOSHIZAKI et
Shigeharu TAMADA).

Convention Internationale - Priorité d'une demande de Brevet
déposée au Japon le 8 octobre 1976 au nom de la déposante, sous
le no. 121423/76.

La présente invention concerne des dérivés de carbostyrile et leur procédé de préparation. Plus particulièrement, l'invention concerne des dérivés de carbostyrile répondant à la formule (I) décrites ci-après, leurs sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptables et leur procédé de préparation.

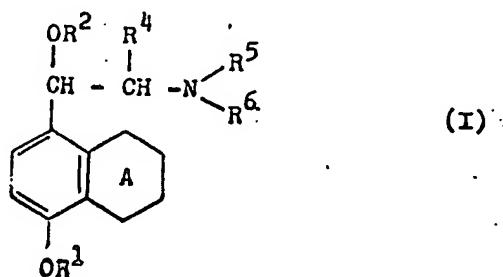
On sait que certains dérivés de carbostyrile exercent des activités pharmaceutiques utiles. Certains composés représentatifs de ce type ont été décrits dans "Journal of Medical Chemistry", volume 15, n° 3, pages 260-266 (1972), dans

la publication de Brevet Japonais n° 38789/1971 et dans "Chemical Abstracts", 62, 16212e (1965), etc. Toutefois, ces références de la technique antérieure ne mentionnent pas que les composés comportant un groupe [1-acyloxy-2-(alkylamino)]-alkyle en position 5 et/ou un groupe acyloxy en position 8 et/ou en position 2 de la fraction carbostyrile ou 3,4-dihydrocarbostyrile exercent une excellente activité stimulante des β -adrénorécepteurs.

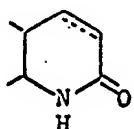
Les dérivés de carbostyrile et de 3,4-dihydrocarbostyrile comportant un groupe 1-hydroxy-2-(amino substitué)-alkyle en position 5 et un substituant en position 1 et/ou en position 8 de la fraction carbostyrile ou 3,4-dihydrocarbostyrile; de même que leurs sels d'addition, acide pharmaceutiquement acceptables sont décrits dans la demande de Brevet Hollandais n° 74/16844 et dans le Brevet Belge n° 823.841 ; dans ces références, il est stipulé que ces dérivés exercent une activité stimulante des β -adrénorécepteurs et qu'ils sont utiles comme agents thérapeutiques, par exemple, comme bronchodilatateurs, vasodilatateurs périphériques, agents antihypertensifs et analogues, en particulier, pour le traitement de l'asthme bronchique.

A présent, on a trouvé que les dérivés de carbostyrile et de 3,4-dihydrocarbostyrile répondant aux formules (I) et (II) exerçaient également une excellente activité stimulante des β -adrénorécepteurs.

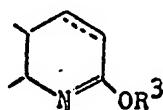
Un objet de la présente invention est de fournir des dérivés de carbostyrile répondant à la formule (I)



dans laquelle R^1 et R^2 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un group cycloalkylcarbonyl, un group cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un group phénylalkylcarbonyle, R^4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, R^5 et R^6 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe cycloalkyle ou un groupe phénylalkyle, ou encore R^5 et R^6 , pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, peuvent former un noyau hétérocyclique pentagonal ou hexagonal substitué ou non et contenant 1 ou 2 atomes d'oxygène ou d'azote comme hétéro-atomes, le noyau A comportant une structure partielle :



ou



où R^3 représente un atome d'hydrogène, un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, à condition qu'au moins un des radicaux R^1 , R^2 et R^3 représente un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, ainsi que les sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptables des composés ci-dessus.

Un autre objet de la présente invention est de fournir des procédés de préparation des composés de carbostyrile ci-dessus répondant à la formule (I).

La figure annexée est un graphique montrant la relation entre la durée d'activité (β -stimulation) et le pourcentage d'inhibition des spasmes bronchiques provoqués par l'histamine après administration intraveineuse d'un composé comparatif [composé (2)] et de 5 composés de l'invention [composés (3), (4) et (10)] à des chiens anesthésiés en une dose de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ du poids du corps.

L'expression "groupe alkyle", utilisée dans la présente spécification pour les radicaux R⁴, R⁵ et R⁶, désigne un groupe alkyle à chaîne droite ou ramifiée contenant 1 à 4 atomes de carbone, par exemple, un groupe méthyle, un groupe éthyle, un groupe propyle, un groupe isopropyle, un groupe butyle, un groupe sec-butyle, un groupe tert-butyle et analogues.

L'expression "groupe cycloalkylcarbonyle", utilisée dans la présente spécification, désigne un groupe cycloalkylcarbonyle contenant 4 à 8 atomes de carbone, par exemple, un groupe cyclopropylcarbonyle, un groupe cyclobutylcarbonyle, un groupe cyclopentylcarbonyle, un groupe cyclohexylcarbonyle, un groupe cycloheptylcarbonyle et analogues.

L'expression "groupe cycloalkylalcanoyle", utilisée dans la présente spécification, désigne un groupe cycloalkylalcanoyle contenant 3 à 7 atomes de carbone dans la fraction cycloalkyle et 2 à 4 atomes de carbone dans le groupe alcanoyle, par exemple, un groupe cyclopropylacétyle, un groupe 4-cyclopentylbutanoyle, un groupe 3-cyclohexylpropanoyle, un groupe 3-cycloheptylbutanoyle, un groupe 3-cyclohexyl-2-méthylpropanoyle et analogues.

L'expression "groupe benzoyle", utilisée dans la présente spécification, désigne un groupe benzoyle pouvant être substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi le groupe comprenant un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, un groupe alkyle à chaîne droite ou ramifiée contenant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkylène-dioxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, par exemple, un groupe méthylène-dioxy, un groupe éthylène-dioxy et analogues, un groupe alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, par exemple, un groupe méthoxy, un groupe éthoxy, un groupe isopropoxy et analogues. Parmi les groupes benzoyles spécifiques, il y a, par exemple, un groupe benzoyle, un groupe o-méthylbenzoyle, un groupe m-éthylbenzoyle, un groupe p-isopropyl-

benzoyle, un groupe p-chlorobenzoyle, un groupe p-fluorobenzoyle, un groupe o-bromobenzoyle, un groupe 3,4-éthylène-dioxy-benzoyle, un groupe p-méthoxybenzoyle, un groupe o-hydroxybenzoyle, un groupe p-isopropoxybenzoyle, un groupe 3,4-diéthoxybenzoyle, un groupe 3,4,5-triméthoxybenzoyle et analogues.

L'expression "groupe cycloalkyle", utilisée dans la présente spécification, désigne un groupe cycloalkyle contenant 4 à 6 atomes de carbone, par exemple, un groupe cyclobutyle, un groupe cyclopentyle, un groupe cyclohexyle et analogues.

L'expression "groupe phénylalkyle", utilisée pour les radicaux R⁵ et R⁶, désigne un groupe phénylalkyle pouvant être substitué par un à trois substituants tels que ceux indiqués ci-dessus pour le groupe benzoyle, ce groupe contenant 1 à 4 atomes de carbone dans la fraction alkyle qui peut être à chaîne droite ou ramifiée. Parmi les groupes phénylalkyles spécifiques, il y a, par exemple, un groupe benzyle, un groupe 2-phényléthyle, un groupe 3-phénylpropyle, un groupe 4-phénylbutyle, un groupe 1,1-diméthyl-2-phényléthyle, un groupe 2-méthyl-3-phénylpropyle, un groupe 1-méthyl-2-phényléthyle, un groupe 3,4-diméthoxyphénéthyle, un groupe 3,4,5-triméthoxyphénéthyle, un groupe 3,4-éthylène-dioxy-phénéthyle et analogues.

L'expression "groupe phénylalkylcarbonyle", utilisée dans la présente spécification, désigne un groupe phénylalkylcarbonyle contenant la même fraction phénylalkyle que le groupe phénylalkyle indiqué ci-dessus pour R⁵, par exemple, un groupe phénylacétyl-2-phényléthylcarbonyle, un groupe p-méthyl-phénylacétyl-4-phénylbutylcarbonyle, un groupe 2-phényl-1-méthyléthylcarbonyle, un groupe 3,4-diméthoxyphénylcarbonyle, un groupe 3-(4-chlorophényl)-butylcarbonyle et analogues.

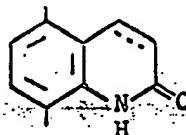
L'expression "groupe alcanoyle", utilisée dans la présente spécification, désigne un groupe alcanoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant 2 à 6 atomes de carbone, par exemple, un groupe acétyle, un groupe propionyle, un groupe butyryle, un groupe 2-méthylbutyryle, un groupe pentanoyle, un groupe 2,2-diméthylpropionyle, un groupe 3-méthylbutanoyle, un groupe hexanoyle, un groupe 3,3-diméthylbutyryle et analogues.

L'expression "noyau hétérocyclique pentagonal ou hexagonal substitué ou non", utilisée dans la présente spécification, désigne un groupe hétérocyclique contenant 1 ou 2 atomes d'azote ou d'oxygène comme hétéro-atomes, par exemple, un groupe pyrrolidino, un groupe pipéridino, un groupe morpholino, un groupe pipérazino ou analogues pouvant être non substitué ou substitué par un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, par exemple, un groupe méthyle, un groupe éthyle, un groupe isopropyle, un groupe tert-butyle et analogues, notamment un groupe 2-méthylpipéridino, un groupe 3-méthylpipéridino, un groupe N-méthylpipérazino et analogues.

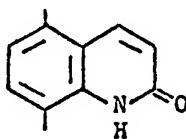
L'expression "atome d'halogène", utilisée dans la présente spécification, englobe un atome de fluor, un atome de chlore, un atome de brome et un atome d'iode, de préférence, un atome de chlore et un atome de brome.

L'expression "sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptables", utilisée dans la présente spécification, désigne les sels formés avec des acides organiques et inorganiques non toxiques bien connus dans la technique, par exemple, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide acétique, l'acide lactique, l'acide oxalique, l'acide malonique, l'acide succinique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide malique, l'acide mandélique, l'acide méthane-sulfonique, l'acide benzoïque et analogues.

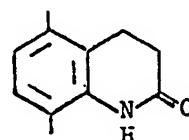
La structure chimique r présentant les composés de carbostyrile de la présente invention et que l'on utilis dans la spécification et les revendications ci-après, c'est-à-dire la structure partielle de formule :



englobe à la fois un composé de carbostyrile et un composé de 3,4-dihydrocarbostyrile de structure partielle :

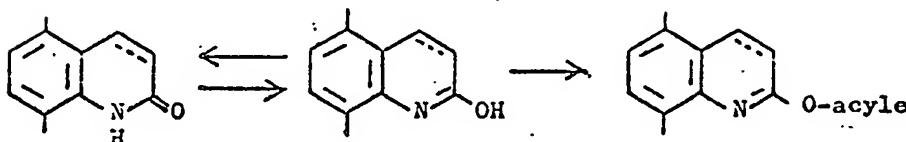


et

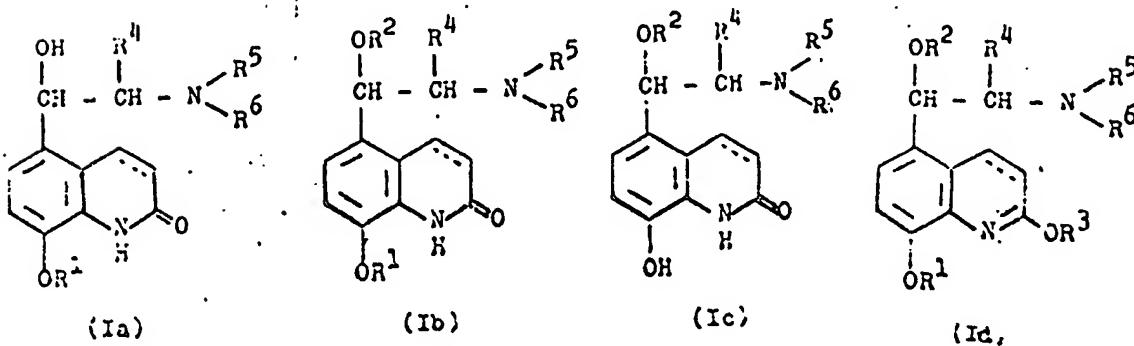


respectivement. Cette définition s'applique également aux composés répondant à la formule (Id) ci-dessous.

Les composés de carbostyrile et de 3,4-dihydrocarbostyrile peuvent être présents sous les formes céto et énol vis-à-vis de la position 2, tandis qu'ils peuvent être acylés en position 2 comme indiqué ci-après :



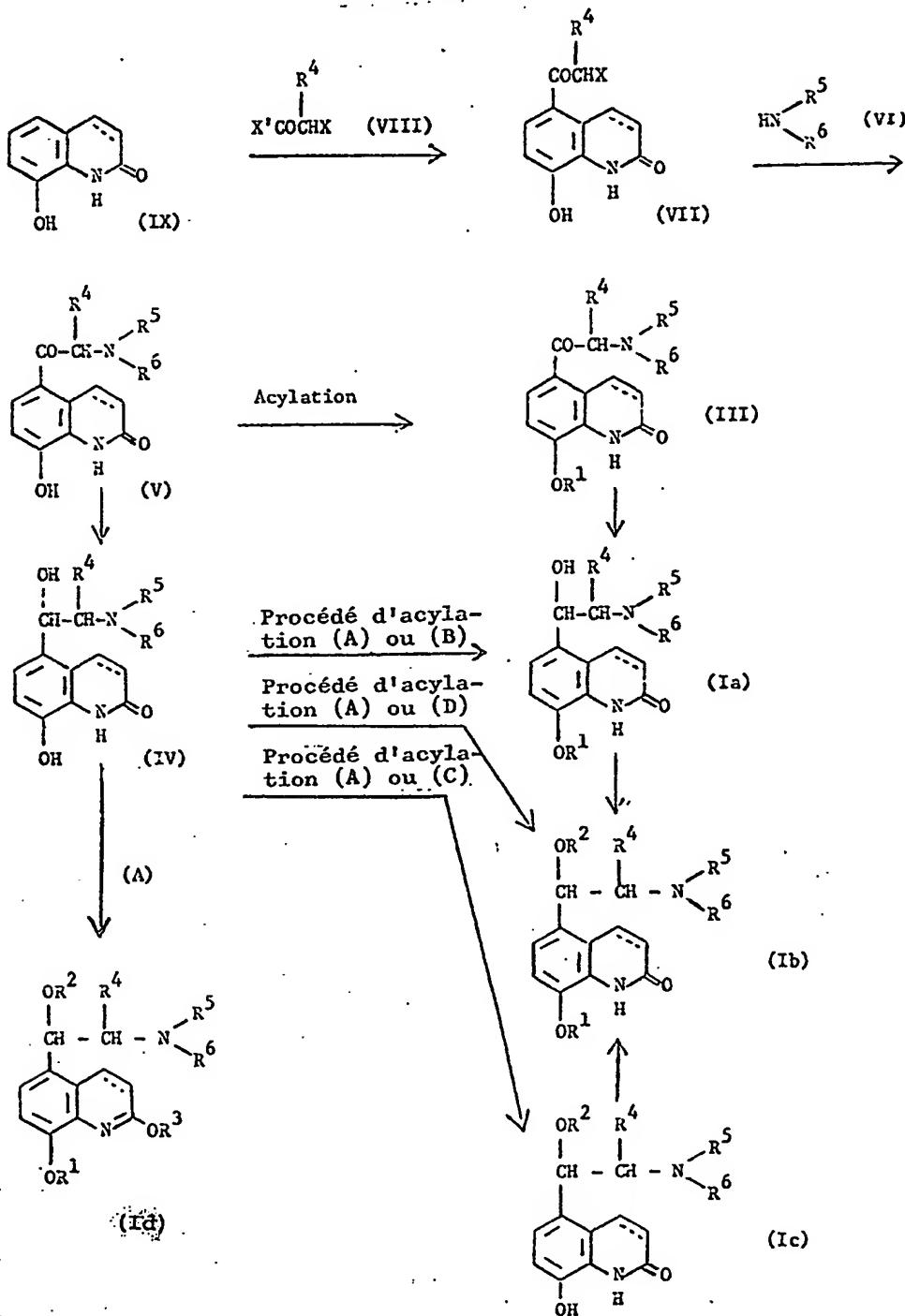
Les composés de carbostyrile répondant à la formule (I) englobent les composés répondant aux formules (Ia), (Ib), (Ic) et (Id) :



où R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 et R^6 ont les significations définies ci-dessus.

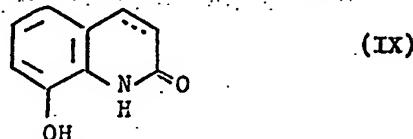
On peut préparer les composés de carbostyrile de la présente invention à partir d'un composé de formule (IV) ou (V) par acylation suivant les procédés représentés dans le schéma réactionnel ci-après :

Schéma réactionnel



Suivant le procédé indiqué dans l schéma réactionnel ci-dessus, on peut préparer les matières de départ de la présente invention répondant à la formule (IV) :

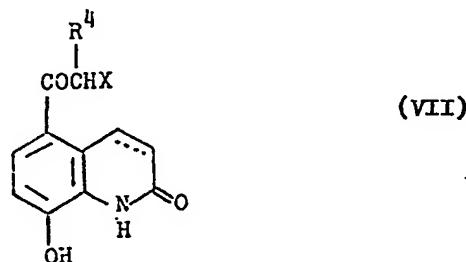
(1) en faisant réagir un 8-hydroxycarbostyrile ou un 8-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyrile de formule (IX) :



avec un halogénure d'un acide α -haloalcanoïque de formule (VIII) :



dans laquelle R^4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, tandis que X et X' , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'halogène, afin d'obtenir un 5-(α -haloalcanoyl)-8-hydroxy-carbostyrile ou un 5-(α -haloalcanoyl)-8-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyrile de formule (VII) :



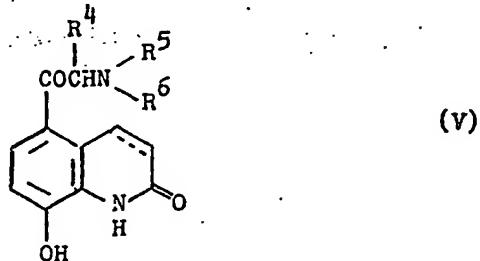
dans laquelle R^4 a la signification définie ci-dessus ;

(2) en faisant réagir le 5-(α -haloalcanoyl)-8-hydroxycarbostyrile ou le 5-(α -haloalcanoyl)-8-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyrile obtenu de formule (VII) avec une amine de formule (VI) :



dans laquelle R^5 et R^6 représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe cycloalkyle ou un groupe phénylalkyle

ou encore R⁵ et R⁶, pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, peuvent former un noyau hétérocyclique pentagonal ou hexagonal, afin d'obtenir un 5-(aminoalcanoyl- α -substitué)-8-hydroxycarbostyrile ou un 5-(aminoalcanoyl- α -substitué)-8-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyrile de formule (V) :



dans laquelle R⁴, R⁵ et R⁶ ont les significations définies ci-dessus, et éventuellement

(3) réduire le 5-(aminoalcanoyl- α -substitué)-8-hydroxycarbostyrile ou le 5-(aminoalcanoyl- α -substitué)-8-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyrile obtenu de formule (V) avec de l'hydrogène par réduction catalytique ou par une réduction dans laquelle on utilise un agent réducteur.

Parmi les halogénures d'acides α -haloalcanoïques de formule (VIII) que l'on peut utiliser suivant la présente invention, il y a le chlorure d' α -chloropropionyle, le chlorure d' α -bromopropionyle, le chlorure d' α -chlorobutyryle, le chlorure d' α -bromobutyryle, le bromure d' α -bromobutyryle, le chlorure d' α -chlorovaléryle et analogues.

On peut effectuer la réaction entre le composé de carbostyrile de formule (IX) et l'halogénure d'acide α -haloalcanoïque de formule (VIII) en utilisant un acide de Lewis comme catalyseur, par exemple, le chlorure d'aluminium, le bromure d'aluminium, le chlorure de zinc, le chlorure ferrique, le chlorure stannique et le trifluorure de bore, en une quantité d'environ 2 à environ 10 moles, de préférence, de 3 à 6 moles par mole du carbostyrile de départ de formule (IX). On peut

utiliser l'halogénure d'acide α -haloalcanoïque de formule (VIII) en une quantité équimolaire et jusqu'à un important excès par rapport au carbostyrile de formule (IX) mais, en règle générale, on l'utilise en une quantité d'environ 2 à environ 20 moles, de préférence, de 2 à 10 moles par mole du carbostyrile de départ de formule (IX). On peut effectuer la réaction en absence d'un solvant ou en présence d'un solvant approprié tel que le disulfure de carbone, le nitrobenzène, l'éther diéthylique, le dioxanne et analogues, ainsi qu'en présence des catalyseurs énumérés ci-dessus, avantageusement dans des conditions anhydres, à une température comprise entre la température ambiante (environ 0 à 30°C) et environ 150°C, de préférence, à une température comprise entre la température ambiante et environ 80°C, pendant une période d'environ 1 à environ 20 heures, de préférence, de 4 à 10 heures. Le solvant ci-dessus est habituellement utilisé en un volume représentant environ 0,5 à 20 fois, de préférence, 2 à 10 fois le volume des réactifs.

Parmi les amines de formule (VI) que l'on peut utiliser dans la réaction avec le 5-(α -haloalcanoïl)-8-hydroxy-carbostyrile ou le 5-(α -haloalcanoïl)-8-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyrile de formule (VII), il y a l'ammoniac, les alkylamines, par exemple, la méthylamine, l'éthylamine, la n-propylamine, l'isopropylamine, la n-butylamine, la sec-butylamine, la tert-butylamine, la cyclopentylamine et la cyclohexylamine, les phénylalkylamines, par exemple, la benzylamine, l' α -méthylbenzylamine, l' α,α -diméthylbenzylamine, la phénéthylamine, l' α,α -diméthylphénéthylamine et analogues, de même que les amines hétérocycliques substituées ou non substituées, par exemple, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la pipérazine, la 2-méthylpipéridine, la 3-méthylpipéridine, la N-méthylpipérazine et analogues.

Cette réaction entre l'amine de formule (VI) et le 5-(α -haloalcanoyl)-8-hydroxycarbostyrile ou le 5-(α -haloalcanoyl)-8-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyrile de formule (VII) peut être effectuée en absence d'un solvant, car le réactif aminé lui-même sert également de solvant, mais il est avantageux d'effectuer la réaction dans un solvant approprié. Parmi les solvants appropriés pouvant être utilisés, il y a, par exemple, les alcools inférieurs tels que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol et analogues, les éthers tels que le dioxane, l'éther diéthylique et analogues, les esters tels que l'acétate d'éthyle, les hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène, le xylène et analogues, les solvants nitriles tels que l'acétonitrile et analogues. L'éthanol et l'isopropanol sont préférés.

On peut effectuer cette réaction en utilisant l'amine de formule (VI) en une quantité comprise entre une quantité équimolaire et, en particulier, en absence d'un solvant, un important excès, de préférence, une quantité comprise entre environ 2 et environ 10 moles de l'amine par mole du 5-(α -haloalcanoyl)-8-hydroxycarbostyrile ou du 5-(α -haloalcanoyl)-8-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyrile de formule (VII) sous une pression comprise entre à peu près la pression atmosphérique et environ 10 atmosphères et à une température se situant entre la température ambiante et la température de reflux du système réactionnel, de préférence, à une température comprise entre 40 et 100°C, dans un solvant approprié ou en utilisant l'amine de formule (VI) telle quelle comme solvant, pour obtenir un 5-(aminoalcanoyl- α -substitué)-8-hydroxycarbostyrile ou un 5-(aminoalcanoyl- α -substitué)-8-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyrile de formule (V).

La réduction du 5-(amino-alcanoyl- α -substitué)-8-hydroxycarbostyrile ou du 5-(amino-alcanoyl- α -substitué)-8-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyrile de formule (V) en composés de départ de la présente invention répondant à la formule (IV) peut

être effectuée par un procédé classique en utilisant un agent réducteur tel que l'hydrure de lithium-aluminium, le borohydride de sodium et analogues, ou par un procédé classique de réduction catalytique en présence d'un catalyseur tel que le noir de palladium, le charbon palladié, le nickel de Raney, le noir de platine, l'oxyde de platine et analogues, de même que l'hydrogène.

L'agent réducteur ci-dessus peut être utilisé en une quantité d'environ 2 à environ 10 moles, de préférence, de 2 à 5 moles par mole du composé de carbostyrile de formule (V) dans un solvant tout en refroidissant sous pression atmosphérique à une température d'environ 0 à environ 100°C, de préférence, de 20 à 50°C. Lorsqu'on utilise du borohydride de sodium comme agent réducteur, le solvant est, de préférence, l'eau ou un alcool tel que le méthanol, l'éthanol et analogues et, lorsqu'on utilise l'hydrure de lithium-aluminium comme agent réducteur, le solvant est, de préférence, un solvant non aqueux tel que l'éther diéthylique anhydre, l'acétate d'éthyle, le tétrahydrofurane, et analogues.

On peut effectuer la réduction catalytique en utilisant le catalyseur ci-dessus en une quantité comprise entre environ 0,05 et environ 1 mole, de préférence, 0,1 à 0,5 mole par mole du composé de carbostyrile de formule (V) dans un solvant, par exemple, l'eau ou un alcool tel que le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol, sous une atmosphère d'hydrogène, à une pression comprise entre à peu près la pression atmosphérique et environ 100 atmosphères, de préférence, à une pression comprise entre la pression atmosphérique et 50 atmosphères, de même qu'à une température comprise entre la température ambiante et environ 150°C, de préférence, une température comprise entre la température ambiante et 120°C, tout en agitant avantageusement le système de réduction. Il

est avantageux d'effectuer la réduction catalytique ci-dessus à une température supérieure à environ 50°C sous pression atmosphérique ou à une température supérieure à la température ambiante et sous pression atmosphérique.

Les composés de 8-hydroxycarbostyrile ou de 8-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyrile de formule (IV) obtenus ci-dessus peuvent être ensuite soumis à une acylation en utilisant un halogénure d'acide carboxylique ou un anhydride d'acide carboxylique comme agent d'acylation, afin d'obtenir les composés répondant aux formules (Ia), (Ib), (Ic) et (II). A titre de variante, on peut préparer le composé de formule (Ia) en acylant le composé de formule (V) avec un halogénure d'acide carboxylique ou un anhydride d'acide carboxylique comme agent d'acylation pour former le composé de formule (III), le composé obtenu de formule (III) étant réduit de la même manière que celle décrite ci-dessus pour la réduction du composé de formule (V) en un composé de formule (IV).

L'acylation du 8-hydroxycarbostyrile ou du 8-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyrile obtenu ci-dessus et répondant aux formules (V) et (IV) peut être effectuée en adoptant différents procédés bien connus dans la technique pour l'acylation du groupe hydroxyle. Des procédés spécifiques qui se sont avérés particulièrement utiles pour la préparation des dérivés de carbostyrile de la présente invention, seront décrits ci-après plus en détail.

Les composés de carbostyrile de formule (IV) contiennent trois groupes hydroxyle, y compris un groupe énol en position 2 et une acylation compétitive entre ces groupes hydroxyle intervient dans ces composés, par exemple, groupe 8-hydroxyle > groupe 2-hydroxyle ou groupe hydroxyle dans la chaîne latérale en position 5 du noyau carbostyrile ; groupe 8-hydroxyle > groupe hydroxyle dans la chaîne latérale en position 5 du noyau 3,4-dihydrocarbostyrile. En outre, les composés de carbostyrile 0-acyclés répondant aux formules (Ia), (Ib), (Ic) et (II) ont

tendance à réagir à l'hydrolyse acide, à l'hydrolyse alcaline ou à la réduction catalytique, par exemple, 2-O-acyle > 8-O-acyle ou 5-O-acyle afin de régénérer les groupes hydroxyle par clivage des groupes acyles. De la sorte, on peut préparer une large variété de dérivés acylés de carbostyrile en choisissant judicieusement les conditions d'acylation, de même que les conditions d'hydrolyse et/ou de réduction.

Les procédés d'acylation adoptés suivant la présente invention peuvent se classer en procédés d'acylation (A) à (D) suivant les positions d'acylation, ainsi qu'on le décrira ci-après plus en détail.

Il est à noter que les expressions "halogénure d'acide carboxylique" et "anhydride d'acide carboxylique", utilisées dans la présente spécification pour des agents d'acylation désignent ceux contenant une fraction acyle correspondant au groupe acyle R^1 , R^2 ou R^3 qui ont été décrits ci-dessus.

Dans les conditions d'acylation adoptées pour le procédé d'acylation (A), au moins un groupe hydroxyle fixé à la position 2, à la chaîne latérale en position 5 et à la position 8 des dérivés de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile peut être acylé pour former un composé 2-acylé, un composé 8-acylé ou un composé comportant un groupe acyle dans la chaîne latérale fixée en position 5 du composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile sous forme d'un composé individuel ou d'un mélange de composés. Le produit acylé obtenu peut être isolé par des procédés classiques, par exemple, moyennant une extraction par solvant, une recristallisation fractionnée, une chromatographie en colonne, une chromatographie sur couche mince ou une combinaison de ces procédés d'isolation afin d'obtenir un produit acylé individuel suivant la présente invention.

Dans les conditions d'acylation adoptées dans les procédés (B) à (C), un groupe 8-hydroxyle, un groupe 5-hydroxyle ou à la fois un groupe 5-hydroxyle et un groupe 8-hydroxyle des composés de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbo-styryle peuvent être acylés sélectivement en tirant profit de la différence de réactivité entre ces groupes hydroxyle avec un agent d'acylation.

Procédé d'acylation (A)

On peut avantageusement effectuer ce procédé d'acylation de la manière habituelle en utilisant un halogénure d'acide carboxylique ou un anhydride d'acide carboxylique comme agent d'acylation en absence d'un solvant ou en présence d'un solvant inerte, par exemple, des éthers tels que le dioxane, le tétrahydrofurane et analogues, des hydrocarbures halogénés tels que le chlorure de méthylène, le 1,2-dichloréthane et analogues, des acides carboxyliques tels que l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide trichloracétique, l'acide trifluoracétique et analogues, la pyridine, le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide, le triamide d'acide hexaméthylphosphorique et analogues.

La quantité des agents d'acylation utilisés dans ce procédé d'acylation n'est pas critique, mais elle se situe, de préférence, entre environ 0,5 mole et un excès molaire par mole du composé de carbostyrile devant être acylé.

On peut avantageusement effectuer l'acylation à une température comprise entre environ -30°C et environ 200°C, de préférence, entre la température ambiante et 70°C, pendant une période comprise entre environ 1 heure et environ 24 heures. Comme le comprend l'homme de métier, plus la température d'acylation est élevée, plus la durée d'acylation est courte.

A titre de variante, comme accepteur d'halogénure d'hydrogène, lors de la réaction d'acylation, on peut utiliser un composé basique inorganique ou une amine tertiaire organique.

Parmi ces accepteurs d'halogénures d'hydrogène, il y a, par exemple, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, le bicarbonate de sodium, le carbonate de sodium, la triéthylamine, la triméthylamine, la pyridine, la quinoléine et analogues.

Procédé d'acylation (B)

On peut adopter ce procédé d'acylation pour acyler le groupe hydroxyle en position 8 des composés de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile.

On peut effectuer l'acylation en faisant tout d'abord réagir un composé de carbostyrile comportant un groupe hydroxyle en position 8 avec un composé d'un métal alcalin dans un solvant inerte pour transformer le groupe hydroxyle en un sel de métal alcalin de la manière habituelle. Parmi les solvants inertes pouvant être utilisés lors de cette acylation, il y a des alcools tels que le méthanol, l'éthanol et analogues, des éthers tels que le dioxanne, le tétrahydrofurane et analogues, ainsi que des hydrocarbures halogénés tels que le chlorure de méthylène, le 1,2-dichloréthane et analogues. Parmi les composés de métaux alcalins pouvant être utilisés dans ce procédé d'acylation, il y a, par exemple, les alcoxydes de métaux alcalins tels que le méthoxyde de sodium, l'éthoxyde de sodium, l'éthoxyde de potassium et analogues, les métaux alcalins tels que le sodium métallique, le potassium métallique et analogues, de même que les hydroxydes de métaux alcalins tels que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium et analogues.

Au terme de la transformation, on élimine le solvant par évaporation, puis on fait réagir le sel de métal alcalin obtenu avec un halogénure d'acide carboxylique comme agent d'acylation dans un solvant à une température comprise entre environ 0 et environ 70°C, de préférence, entre 0°C et la température ambiante,

pendant une période d'environ 1 à 12 heures, afin d'obtenir un composé de carbostyrile acylé en position 8. Parmi les solvants pouvant être utilisés à cet effet, il y a les éthers tels que le dioxane, le tétrahydrofurane et analogues, les hydrocarbures halogénés tels que le chlorure de méthylène, le 1,2-dichloréthane et analogues, la pyridine, le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide, le triamide d'acide hexaméthylphosphorique et analogues.

Dès lors, le groupe hydroxyle en position 8 peut être acylé sélectivement en transformant tout d'abord le groupe hydroxyle en un sel de métal alcalin, puis en acylant ce dernier.

A titre de variante, on peut effectuer le procédé d'acylation ci-dessus sans éliminer le solvant utilisé pour la transformation du groupe 8-hydroxyle en un sel de métal alcalin si le solvant est inerte vis-à-vis de l'agent d'acylation utilisé lors de l'étape d'acylation ultérieure. Parmi les solvants appropriés de ce type, il y a, par exemple, les solvants autres que les alcoolés décrits ci-dessus.

Dans ce procédé d'acylation, on peut utiliser le composé de métal alcalin et l'agent d'acylation en une quantité comprise entre environ 0,5 et environ 2 moles, de préférence, entre une quantité équimolaire et 1,3 mole par mole du composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile devant être acylé.

En outre, on peut effectuer l'acylation sans transformer un groupe 8-hydroxyle en un sel de métal alcalin si l'on utilise de la pyridine comme solvant pour l'acylation. Dans un procédé de ce type, on peut effectuer l'acylation en utilisant un halogénure d'acide carboxylique ou un anhydride d'acide carboxylique comme agent d'acylation en une quantité comprise entre une quantité à peu près équimolaire et environ 1,5 mole par mole du composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile devant

être acylé à une température d'environ 0 à 70°C, de préférence, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante, pendant une période d'environ 30 minutes à environ 12 heures.

Procédé d'acylation (C)

On peut adopter ce procédé d'acylation pour l'acylation du groupe hydroxyle faisant partie de la chaîne latérale et fixé en position 5 des composés de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile.

On peut effectuer l'acylation en protégeant tout d'abord le groupe 8-hydroxyle avec un groupe protecteur approprié, puis en acyant le groupe 5-hydroxyle avec un agent d'acylation, le groupe protecteur étant ensuite éliminé par réduction catalytique.

Parmi les groupes protecteurs pouvant être utilisés, il y a, par exemple, un groupe benzyle, un groupe p-nitrobenzyle et analogues.

On peut avantageusement effectuer l'acylation en adoptant un procédé classique dans lequel on utilise un halogénure d'acide carboxylique ou un anhydride d'acide carboxylique comme agent d'acylation en une quantité comprise entre environ 0,5 mole et un excès molaire, de préférence, entre une quantité équimolaire et 1,3 mole d'agent d'acylation par mole du composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile devant être acylé, à une température comprise entre environ -30°C et environ 200°C, de préférence entre la température ambiante et 70°C, pendant une période comprise entre environ 1 heure et environ 24 heures, en présence ou en absence d'un solvant.

Parmi les solvants pouvant être utilisés dans ce procédé d'acylation, il y a ceux décrits ci-dessus pour le procédé d'acylation (A). Dans ce procédé d'acylation, comme accepteur d'halogénure d'hydrogène, on peut également utiliser le composé basique inorganique ou les amines tertiaires organiques

dont il a été fait mention pour le procédé d'acylation (A).

On peut effectuer la réduction catalytique destinée à éliminer le groupe protecteur en position 8 moyennant un procédé classique bien connu dans la technique pour éliminer un groupe benzyle d'un groupe -O-benzyle et l'on peut avantageusement effectuer une réduction catalytique du composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile protégé en position 8 en présence d'un catalyseur tel que le palladium, le charbon palladié, le noir de palladium, le nickel de Raney et analogues, à une température comprise entre la température ambiante et environ 50°C et sous une pression se situant entre la pression atmosphérique et environ 3 atmosphères, pendant une période d'environ 1 à 12 heures en présence d'un solvant tel que le méthanol, l'éthanol, le benzène, le toluène, l'éther diéthylique, le dioxane et analogues. Toutefois, il est à noter que ces paramètres de traitement et ces types de solvants ne sont pas critiques et peuvent varier dans de larges limites suivant le type d'agent d'acylation utilisé.

Procédé d'acylation (D)

On peut adopter ce procédé d'acylation pour l'acylation à la fois du groupe hydroxyle en position 8 et du groupe hydroxyle contenus dans la chaîne latérale fixée à la position 5 du composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile.

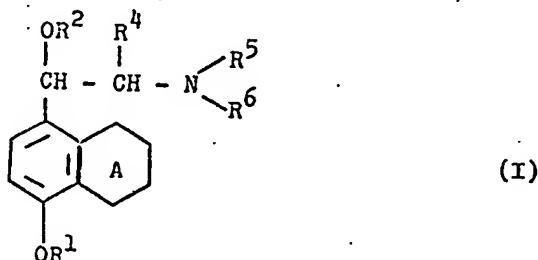
On peut effectuer l'acylation en utilisant un halogénure d'acide carboxylique ou un anhydride d'acide carboxylique comme agent d'acylation en absence d'un solvant ou en présence d'un solvant aprotique inerte, par exemple, des éthers tels que le dioxane, le tétrahydrofurane et analogues, des hydrocarbures halogénés tels que le chlorure de méthylène, le 1,2-dichloréthane et analogues, un solvant fortement à faiblement acide, par exemple, des acides carboxyliques tels que l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide trichloracétique, l'acide trifluor-

acétique et analogues, ou encore la pyridine, le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide, l'amide d'acide hexaméthylphosphorique et analogues, à une température comprise entre à peu près la température ambiante et environ 150°C, de préférence, entre 50 et 90°C, pendant une période d'environ 1 à environ 6 heures. Des solvants particulièrement préférés sont des solvants fortement à faiblement acides tels que l'acide trifluoracétique, l'acide trichloracétique, l'acide propionique, l'acide acétique et analogues, ou un mélange du solvant aprotique décrit ci-dessus et du solvant fortement à faiblement acide. Lorsque, pour l'acylation, on utilise un solvant aprotique, on peut également employer, pour cette réaction d'acylation, un composé basique inorganique ou une amine tertiaire organique du type décrit ci-dessus pour le procédé d'acylation (A). Dans ce procédé d'acylation, on peut utiliser l'agent d'acylation en une quantité comprise entre environ 1,5 mole et un excès molaire, de préférence, entre 2 et 2,5 moles par mole du composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile devant être acylé.

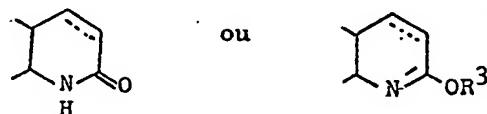
En outre, en adoptant différentes combinaisons des procédés d'acylation (A) à (D), on peut obtenir des composés de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile dans lesquels R¹, R² et R³ représentent des groupes acyles différents, par exemple, des composés de formule (Ia) dans lesquels R¹ représente différents groupes acyles, ainsi que des composés de formule (Id) dans lesquels R¹, R² et R³ représentent différents groupes acyles. Comme le comprend l'homme de métier, ces composés peuvent également dériver de composés répondant aux formules (Ia), (Ib), (Ic), (Id) et (III) en utilisant différentes combinaisons de procédés d'acylation, d'hydrolyse et/ou de réduction ainsi qu'on l'a décrit ci-dessus.

C'est ainsi que les dérivés de carbostyrile de la présente invention répondant à la formule (I) peuvent également être préparés par les procédés suivants :

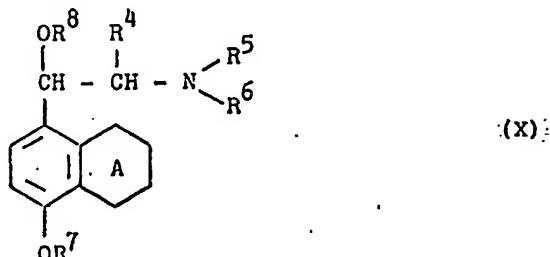
(1) On peut préparer un dérivé de carbostyrile répondant à la formule (I) :



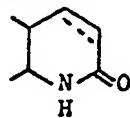
dans laquelle R^1 , R^2 , R^4 , R^5 et R^6 ont les significations définies ci-dessus, tandis que le noyau A a une structure partielle :



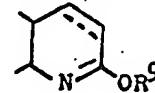
où R^3 a la signification définie ci-dessus, à condition qu'au moins un des radicaux R^1 , R^2 et R^3 représente un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, de même que des sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptables du dérivé de carbostyrile de formule (I) en acylant un dérivé de carbostyrile répondant à la formule (X) :



dans laquelle R^4 , R^5 et R^6 ont les significations définies ci-dessus, le noyau A ayant une structure partielle :

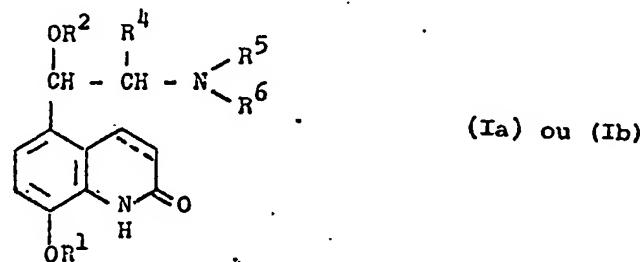


ou

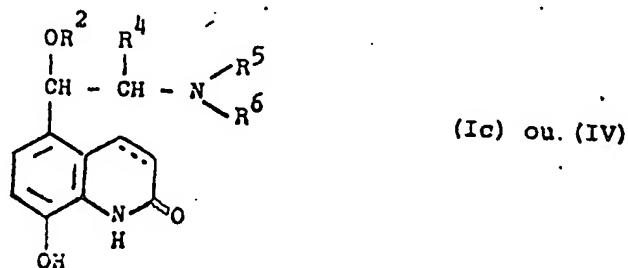


tandis que R^7 , R^8 et R^9 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, à condition qu'au moins un des radicaux R^7 , R^8 et R^9 représente un atome d'hydrogène, avec un halogénure d'acide carboxylique ou un anhydride d'acide carboxylique à une température comprise entre environ -30°C et environ 200°C pendant environ 1 à environ 24 heures. Dès lors, des composés de formule Ia et Ib peuvent être préparés à partir des composés de formule IV et Ic, respectivement.

(2) On peut préparer un dérivé de carbostyrile répondant à la formule (Ia) ou (Ib)

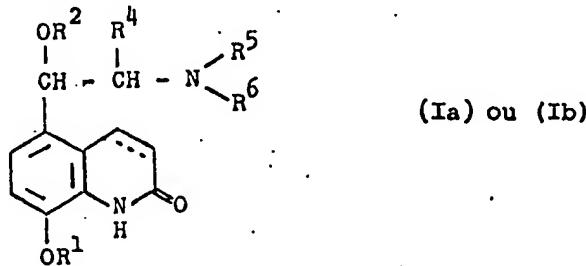


dans laquelle R^2 , R^4 , R^5 et R^6 ont les significations définies ci-dessus, R^1 représente un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, ainsi que les sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptables du dérivé de carbostyrile de formule (Ia) ou (Ib) en faisant réagir un composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile de formule (Ic) ou (IV) :

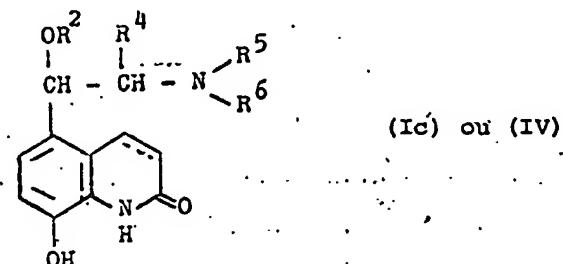


dans laquelle R², R⁴, R⁵ et R⁶ ont les significations définies ci-dessus, avec un composé d'un métal alcalin pour transformer le groupe 8-hydroxyle de ce composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile de formule (Ic) ou (IV) en un sel de métal alcalin, le composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile obtenu étant ensuite acylé avec un halogénure d'acide carboxylique ou un anhydride d'acide carboxylique à une température comprise entre environ 0°C et environ 70°C pendant une période d'environ 1 à 12 heures conformément au procédé (1) ci-dessus.

(3) On peut préparer un dérivé de carbostyrile répondant à la formule (Ia) ou (Ib) :



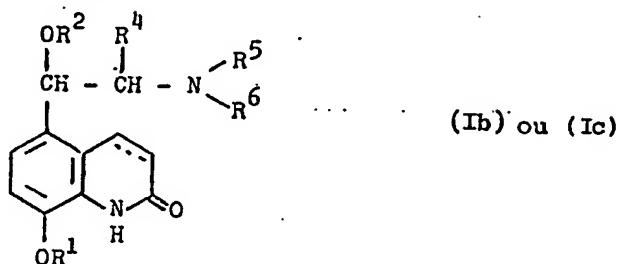
dans laquelle R², R⁴, R⁵ et R⁶ ont les significations définies ci-dessus, R¹ représente un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, ainsi que les sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptables des dérivés de carbostyrile de formule (Ia) ou (Ib) en acylant un composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile répondant à la formule (Ic) ou (IV) :



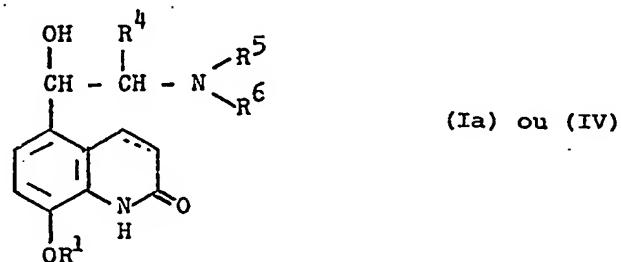
dans laquelle R², R⁴, R⁵ et R⁶ ont les significations définies ci-dessus, avec un halogénure d'acide carboxylique ou un anhydride d'acide car-

xylique en une quantité se situant entre un quantité à peu près équimolaire et environ 1,5 mole par mole du composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile de formule (Ic) ou (IV) en présence de pyridine à une température comprise entre environ 0°C et environ 70°C pendant une période d'environ 30 minutes à environ 12 heures conformément au procédé (1) ci-dessus.

(4) On peut préparer un dérivé de carbostyrile répondant à la formule (Ib) ou (Ic)



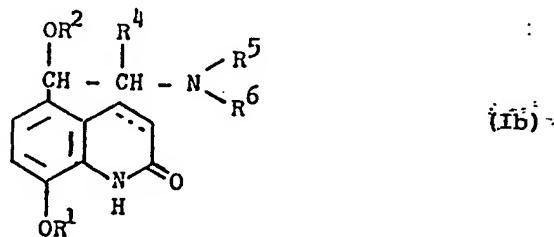
dans laquelle R¹, R⁴, R⁵ et R⁶ ont les significations définies ci-dessus, R² représente un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, ainsi que les sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptables des dérivés de carbostyrile de formule (Ib) ou (Ic) en protégeant un groupe 8-hydroxyle d'un composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile de formule (Ia) ou (IV) :



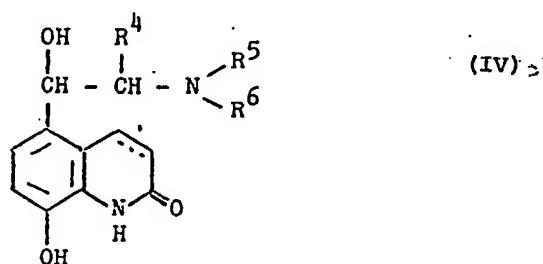
dans laquelle R¹, R⁴, R⁵ et R⁶ ont les significations définies ci-dessus, avec un groupe protecteur, en soumettant le composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile protégé en position 8 par un groupe acyle à une acylation avec un halogénure d'acide

carboxylique ou un anhydride d'acide carboxylique en une quantité d'au moins environ 0,5 mole par mole du composé d'carbostyrile et de 3,4-dihydrocarbostyrile protégé en position 8 par un groupe acyle à une température comprise entre environ -30 et environ 200°C pendant une période d'environ 1 heure à environ 24 heures, ainsi qu'en soumettant le composé obtenu à une réduction catalytique à une température se situant entre la température ambiante et environ 50°C sous une pression comprise entre la pression atmosphérique et environ 3 atmosphères, pendant environ 1 à environ 12 heures en présence d'un solvant, afin d'éliminer le groupe protecteur en position 8 conformément au procédé (1) ci-dessus.

(5) On peut préparer un dérivé de carbostyrile répondant à la formule (Ib) :



~~X~~ dans laquelle R⁴, R⁵ et R⁶ ont les significations définies ci-dessus, tandis que R¹ et R² sont identiques et représentent un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, ainsi que les sels d'addition du dérivé de carbostyrile de formule (Ib) en acylant un composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile de formule (IV.) :



dans laquelle R⁴, R⁵ et R⁶ ont les significations définies ci-dessus, avec un halogénure d'acide carboxylique ou un anhydride d'acide carboxylique en une quantité d'au moins environ 1,5 mole par mole du composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile de formule (IV) à une température se situant à peu près entre la température ambiante et environ 150°C pendant une période d'environ 1 à environ 6 heures conformément au procédé (1) ci-dessus.

Parmi les composés de la présente invention répondant aux formules (Ia), (Ib), (Ic) et (Id), il y a, par exemple :

le 8-cyclohexylcarbonyloxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-cycloheptylcarbonyloxy-5-(1-hydroxy-2-tert-butylaminoéthyl)-3,4-dihydrocarbostyrile,

le 8-cyclopropylcarbonyloxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-cyclopentylcarbonyloxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-cyclobutylacétoxy-5-(1-hydroxy-2-éthylamino-butyl)carbostyrile,

le 8-(3-cyclohexylpropanoyloxy)-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminopentyl)-3,4-dihydrocarbostyrile,

le 8-(3-cyclohexyl-2-méthylpropanoyloxy)-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-cyclohexylacétoxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile,

le 8-benzoyloxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-(4-chlorobenzoyloxy)-5-(1-hydroxy-2-tert-butylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-(4-fluorobenzoyloxy)-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-(2-bromobenzoyloxy)-5-(1-hydroxy-2-buty1aminopropyl)-3,4-dihydrocarbostyrile,

800794

le 8-(3,4-éthylène-dioxybenzoyloxy)-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile,

le 8-(3-méthoxybenzoyloxy)-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile,

le 8-(4-isopropoxybenzoyloxy)-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-(4-méthylbenzoyloxy)-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-(3-éthylbenzoyloxy)-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile,

le 8-(2-propylbenzoyloxy)-5-(1-hydroxy-tert-butylaminoéthyl)-carbostyrile,

le 8-(4-isopropylbenzoyloxy)-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-cyclohexylcarbonyloxy-5-(1-cyclohexylcarbonyloxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-cyclobutylcarbonyloxy-5-(1-cycloheptylcarbonyloxy-2-tert-butylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-(4-méthylbenzoyloxy)-5-(1-cyclobutylcarbonyloxy-2-isopropylaminoéthyl)carbostyrile,

le 8-(3,4-méthylène-dioxybenzoyloxy)-5-(1-p-méthylbenzoyloxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-cyclohexylacétyloxy-5-(1-p-chlorobenzoyloxy-2-isopropylaminobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile,

le 8-cyclohexylcarbonyloxy-5-(1-benzoyloxy-2-isopropylaminobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile,

le 8-cyclohexylcarbonyloxy-5-(1-cyclohexylacétoxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-cyclohexylcarbonyloxy-5-(1-hydroxy-2- α,α -diméthylphénéthylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-(p-méthylbenzoyloxy)-5-(1-hydroxy-3',4'-diméthoxyphénéthylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-(p-chlorobenzoyloxy)-5-(1-hydroxy-2-3'-phényl-1'-méthylpropylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-cyclohexylcarbonyloxy-5-(1-hydroxy-2-phénéthylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-cyclohexylacétoxy-5-(1-cyclohexylcarbonyloxy-2-benzylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-cyclohexylcarbonyloxy-5-(1-p-méthylbenzoyloxy-2-phénéthylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-p-chlorobenzoyloxy-5-(1-p-chlorobenzoyloxy-2-benzylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-cyclopentylcarbonyloxy-5-(1-cyclopentylcarbonyloxy-2-3',4'-diméthoxyphénéthylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-(3-cyclohexylpropanoyloxy)-5-(1-hydroxy-2-éthylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-(3,4-méthylène-dioxybenzoyloxy)-5-(1-3',4'-méthylène-dioxybenzoyloxy-2-isopropylaminopropyl)carbostyrile,

le 8-(3,4-diméthoxybenzoyloxy)-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-cyclohexylcarbonyloxy-5-(1-benzoyloxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-phénylacétoxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-(3,4-diméthoxyphénéthylcarbonyloxy)-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-(2-phényl-1-méthyléthylcarbonyloxy)-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile,

le 8-(p-méthylphénylacétoxy)-5-(1-hydroxy-2-tert-butylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-(3-p-chlorophénylbutylcarbonyloxy)-5-(1-hydroxy-2-tert-butylaminopropyl)-3,4-dihydrocarbostyrene,

le 8-acétoxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylamino-butyl)carbostyrene,

le 8-butyryloxy-5-(1-butyryloxy-2-tert-butylaminobutyl)carbostyrene,

le 8-hexanoyloxy-5-(1-hydroxy-2-phénéthylamino-butyl)-3,4-dihydrocarbostyrene,

le 8-(2,2-diméthylpropionyl)-5-(1-hydroxy-2-phénéthylaminobutyl)carbostyrene,

la 8-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminoéthyl)-2-(2-méthylbutyryl)quinoléine,

le 8-(3,3-diméthylbutyryloxy)-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrene,

le 8-acétoxy-5-(1-propionyloxy-2-isopropylamino-butyl)carbostyrene,

le 8-(2,2-diméthylpropionyloxy)-5-(1-cyclohexylcarbonyloxy-2-éthylaminobutyl)carbostyrene,

le 8-(3-méthylbutanoyloxy)-5-(1-benzoxy-2-tert-butylaminobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrene,

la 2,8-diacétoxy-5-(1-acétoxy-2-isopropylamino-butyl)quinoléine,

la 8-(3,3-diméthylbutyryloxy)-5-[1-phényl-acétyloxy-2-(3,4-diméthoxyphénéthylamino)butyl]-2-cyclohexylcarbonyloxy-quinoléine,

la 2,8-(4-méthylbenzoxyloxy)-5-[1-(4-méthylbenzoxyloxy)-2-(3,4-méthylène-dioxy-phénéthylamino)butyl]quinoléine,

le 8-(2,2-diméthylpropionyloxy)-5-[1-hydroxy-2-(3,4-méthylène-dioxyphénéthylamino)butyl]carbostyrene,

le 8-acétoxy-5-(1-hydroxy-2-N,N-diéthylamino-butyl)carbostyrene,

le 8-(3,3-diméthylbutyryloxy)-5-(1-hydroxy-2-N,N-méthyléthylaminobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile,

le 8-(p-méthylbenzoyloxy)-5-(1-p-méthylbenzoyloxy-2-N,N-dipropylaminobutyl)carbostyrile,

le 8-(2,2-diméthylpropionyloxy)-5-(1-hydroxy-2-morpholinobutyl)carbostyrile,

le 8-(p-méthylbenzoyloxy)-5-(1-hydroxy-2-pipérazinobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile,

le 8-cyclohexylcarbonyloxy-5-(1-cyclohexylcarbonyloxy-2-pipéridinobutyl)carbostyrile,

le 8-propionyloxy-5-(1-hydroxy-2-pyrrolidinobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile,

le 8-acétoxy-5-(1-hydroxy-2-N-méthylpipérazinobutyl)-carbostyrile,

le 2,8-diacétoxy-5-(1-acétoxy-2-imidazolidinéthyl)-3,4-dihydrocarbostyrile, et

le 8-(p-méthylbenzoyloxy)-5-[1-hydroxy-2-(2,5-diméthylpipérazino)butyl]carbostyrile.

La présente invention sera illustrée ci-après plus en détail par les exemples de référence et les exemples suivants, étant entendu que ces derniers sont donnés uniquement à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif. Sauf indication contraire, toutes les parties, tous les pourcentages, tous les rapports et analogues sont en poids.

Exemple de référence 1

(A) On dissout 2,7 g de 8-hydroxycarbostyrile et 37 ml de chlorure de chloracétyle dans 250 ml de nitrobenzène et, à la solution obtenue, on ajoute lentement 85 g de chlorure d'aluminium. Ensuite, on agite le mélange obtenu à une température de 70°C pendant 20 heures. Au mélange obtenu, on ajoute 500 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10% et on élimine le nitrobenzène par distillation à la vapeur d'eau. Après avoir laissé refroidir le mélange, on sépare les cristaux précipités par filtration, on les lave avec 300 ml d'eau chaude et on les recristalise.

tallis dans du méthanol pour obtenir 14 g de 5-chloracétyl-8-hydroxycarbostyrile sous forme de cristaux jaun clair ayant un point de fusion de 285-287°C (avec décomposition).

On met 12,6 g du 5-chloracétyl-8-hydroxycarbostyrile obtenu ci-dessus en suspension dans 130 ml d'isopropanol et, à la suspension ainsi obtenue, tout en agitant, on ajoute goutte à goutte 25,5 g d'isopropylamine, puis on agite pendant 3 heures à une température de 55 à 60°C. Après avoir laissé refroidir le mélange, on le règle à un pH de 2-3 avec de l'acide chlorhydrique concentré. On sépare les cristaux précipités par filtration, on les lave avec de l'acétone et on les recristallise dans un mélange de méthanol et de diméthylformamide pour obtenir 6,5 g de chlorhydrate de 5-isopropylaminoacétyl-8-hydroxycarbostyrile répondant à la formule (V) sous forme de cristaux jaune clair ayant un point de fusion de 286-288°C (avec décomposition).

(B) On dissout 1 g du chlorhydrate de 5-isopropylaminoacétyl-8-hydroxycarbostyrile obtenu sub (A) ci-dessus dans 40 ml d'eau et, en présence de 0,5 g d'un catalyseur de charbon palladié, on fait barboter de l'hydrogène gazeux dans la solution tout en maintenant cette dernière à une température de 35-40°C et tout en agitant, afin de réduire la matière de départ. Au terme de la réduction, on élimine le catalyseur par filtration et on concentre le filtrat à sec sous pression réduite. On répète l'addition d'éthanol au résidu avec concentration ultérieure à sec afin d'éliminer complètement l'eau subsistant éventuellement, puis on ajoute de l'acétone au résidu afin de cristalliser le produit. On recristallise le produit cristallin ainsi obtenu dans un mélange d'éthanol et d'acétone pour obtenir 0,4 g de chlorhydrate de 5-(2-isopropylamino-1-hydroxyéthyl)-8-hydroxycarbostyrile de formule (IV) ayant un point de fusion de 210-212°C (avec décomposition) sous forme d'un composé amorphe jaune clair.

Exemple de référence 2

On ajoute 50 ml de pyridine à 2,5 g de 8-hydroxy-5-(α -isopropylaminobutyryl)carbostyrile et, tout en refroidissant avec de l'eau glacée et en agitant, on ajoute 5 ml de chlorure d'isobutyryle au mélange obtenu, puis on agite pendant 2 heures. Après avoir ajouté environ 500 ml d'éther diéthylique, on lave le précipité formé avec de l'éther diéthylique et on agite dans une faible quantité d'eau froide. On sépare le précipité par filtration, on le lave successivement avec une petite quantité d'eau, d'acétone et d'éther diéthylique pour obtenir un produit cristallin que l'on recristallise ensuite dans de l'acétone pour obtenir 2,1 g de chlorhydrate de 8-isobutyryloxy-5-(α -isopropylaminobutyryl)carbostyrile ayant un point de fusion de 231-233°C (avec décomposition).

Exemple de référence 3

On ajoute 20 ml de pyridine à 1 g de 8-hydroxy-5-(α -isopropylaminobutyryl)carbostyrile et, tout en refroidissant avec de l'eau glacée et en agitant, on ajoute goutte à goutte 2 ml de chlorure d'isobutyryle au mélange, puis on agite pendant 3 heures et ensuite pendant 2 heures à une température de 35-40°C. Après avoir ajouté environ 200 ml d'éther diéthylique, on agite le précipité formé dans une petite quantité d'eau froide, puis on le lave successivement avec de l'acétone et de l'éther diéthylique. Ensuite, on recristallise le produit cristallin obtenu dans de l'acétone pour obtenir 0,6 g de chlorhydrate de 2,8-bis(isobutyryloxy)-5-(α -isopropylaminobutyryl)quinoléine ayant un point de fusion de 214-215°C (avec coloration et décomposition).

Exemple 1

On ajoute 12 ml de pyridine à 0,4 g de 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-hydroxycarbostyrile et, tout en refroidissant avec de l'eau glacée et en agitant, on ajoute goutte à goutte 0,6 ml de chlorure d'isobutyryle au mélange, puis on agite pendant 3 heures. Après avoir ajouté environ 200 ml d'éther

diéthylique, on lave convenablement le précipité formé avec de l'éther diéthylique et on le dissout dans 50 ml d'eau. On lave la solution avec du dichloréthane et on concentre la couche aqueuse à sec. Au résidu, on ajoute de l'acétone pour cristalliser le produit que l'on recristallise ensuite dans de l'acétone pour obtenir 0,33 g de chlorhydrate de 5-(1-hydroxy-2-isopropylamino-butyl)-8-isobutyryloxy-carbostyrile ayant un point de fusion de 228-229°C (avec coloration et décomposition).

Exemple 2

On ajoute 25 ml de pyridine à 1 g de chlorhydrate de 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyrile et, tout en refroidissant avec de l'eau glacée et en agitant, on ajoute goutte à goutte 3 ml de chlorure d'isobutyryle au mélange, puis on agite pendant 3 heures. Après avoir ajouté environ 200 ml d'éther diéthylique, on ajoute de l'acétone au précipité formé pour obtenir un produit cristallin. On recristallise le produit ainsi obtenu dans de l'acétone pour obtenir 0,8 g de chlorhydrate de 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-isobutyryloxy-3,4-dihydrocarbostyrile ayant un point de fusion de 239-240°C (avec coloration et décomposition).

Exemple 3

On dissout 1 g du chlorhydrate de 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-hydroxycarbostyrile dans 10 ml d'anhydride isobutyrique et, à la solution obtenue, on ajoute quelques gouttes d'acide sulfurique concentré. Après avoir agité le mélange pendant 2 heures à une température de 60°C, on ajoute 100 ml d'éther diéthylique au mélange et on sépare le précipité formé par filtration. Ensuite, on dissout le précipité dans 20 ml d'eau et on règle la solution à un pH de 7-7,5 avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium tout en refroidissant avec de la glace. On extrait trois fois le mélange obtenu avec des portions de 20 ml

d'éther diéthylique. On sèche les extraits combinés sur du sulfate de sodium anhydre et on les concentre sous pression réduite tout en refroidissant. On recristallise le résidu ainsi obtenu dans un mélange d'éther diéthylique et d'éther de pétrole pour obtenir 0,75 g de 5-(1-isobutyryloxy-2-isopropylaminobutyl)-8-isobutyryloxy-carbostyryle ayant un point de fusion de 124-125°C.

Exemple 4

On ajoute 3 ml d'anhydride isobutyrique à 1 g de 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-hydroxycarbostyryle et l'on agite le mélange pendant 30 minutes à une température de 60°C. Au mélange réactionnel, on ajoute de l'éther de pétrole et on règle le mélange à un pH de 1-2 avec de l'acide chlorhydrique concentré. Par filtration, on sépare le précipité formé et, après avoir séché le précipité, on le recristallise dans un mélange de méthanol et d'éther diéthylique pour obtenir 1,1 g de chlorhydrate de 5-(1-isobutyryloxy-2-isopropylaminobutyl)-8-isobutyryloxy-carbostyryle à une molécule d'eau, ayant un point de fusion de 198-199°C.

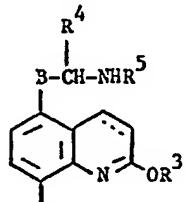
Exemple 5

On ajoute 3 ml d'anhydride isobutyrique à 0,7 g de 5-(1-hydroxy-2-éthylaminobutyl)-8-hydroxycarbostyryle et on agite le mélange pendant 30 minutes à une température de 60°C. Au mélange réactionnel, on ajoute de l'éther de pétrole et on règle le mélange à un pH de 1-2 avec de l'acide chlorhydrique concentré. On sépare le précipité formé par filtration et, après avoir séché le précipité, on le recristallise dans un mélange de méthanol et d'éther diéthylique pour obtenir 0,8 g du chlorhydrate de 5-(1-isobutyryloxy-2-éthylaminobutyl)-8-isobutyryloxy-carbostyryle d'un point de fusion de 197-198°C.

Exemple 6

On ajoute 20 ml de pyridine à 1 g de 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-hydroxycarbostyrile et, tout en refroidissant avec de l'eau glacée et en agitant, on ajoute goutte à goutte 3 ml de chlorure d'isobutyryle au mélange, puis on agite pendant 2 heures supplémentaires. On sépare le précipité formé par filtration et, au filtrat, on ajoute environ 500 ml d'éther diéthylique. On lave convenablement le précipité formé avec de l'éther diéthylique et on ajoute de l'eau au précipité. On sépare la substance insoluble dans l'eau par filtration, on la lave avec de l'eau et, après séchage, on la recristallise dans un mélange d'acétone et d'éther diéthylique pour obtenir 1,2 g de chlorhydrate de 2,8-diisobutyryloxy-5-(1-isobutyryloxy-2-isopropylaminobutyl)-quinoléine d'un point de fusion de 187-188°C.

Exemples 7 - 10



Exemples	R ⁴	R ⁵	R ¹	R ³	B	Point de fusion (°C)
----------	----------------	----------------	----------------	----------------	---	-------------------------

7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅				183 - 185 (chlorhydrate)
---	-------------------------------	-------------------------------	--	--	--	-----------------------------

8	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		-H		214 - 216 (avec coloration et décomposition)
---	-------------------------------	-------------------------------	--	----	--	--

9	H			-H		217 - 219 (avec coloration et décomposition)
---	---	--	--	----	--	--

10	C ₂ H ₅			-H		201 - 203 (chlorhydrate)
----	-------------------------------	--	--	----	--	-----------------------------

Exemple 11

On dissout 5,8 g de 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-hydroxycarbostyrile dans 100 ml de méthanol et, à la solution obtenue, on ajoute une solution méthanolique de méthylate de sodium à 10% en une quantité équimolaire par rapport au composé de carbostyrile de départ. On concentre le mélange à sec et on dissout le résidu obtenu dans 100 ml de diméthylformamide. Ensuite, tout en refroidissant avec de l'eau glacée, on ajoute 2,9 g de chlorure d'acide cyclohexane-carboxylique et on agite le mélange pendant une heure à une température de 0°C. On sépare le précipité formé par filtration et on le lave successivement avec du diméthylformamide et de l'éther diéthylique pour obtenir 4 g de 8-cyclohexylcarbonyloxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-carbostyrile ayant un point de fusion de 186,5-187,5°C (après recristallisation dans un mélange de chloroforme et d'éther diéthylique).

Exemple 12

On dissout 5,8 g de 5-(1-hydroxy-2-isopropylamino-butyl)-8-hydroxycarbostyrile dans 150 ml de méthanol et, à la solution obtenue, on ajoute une solution méthanolique de méthylate de sodium à 15% en une quantité équimolaire par rapport au composé de carbostyrile de départ. On concentre le mélange à sec et on dissout le résidu obtenu dans 100 ml de diméthylformamide. Tout en refroidissant avec de l'eau glacée, on ajoute 3 g de chlorure d'acide p-toluylique à la solution et on agite le mélange obtenu pendant 1,5 heure à la température ambiante. On sépare le précipité formé par filtration et on le lave successivement avec du diméthylformamide et de l'éther diéthylique pour obtenir 4,2 g de 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-p-méthylbenzoyloxy-carbostyrile d'un point de fusion de 197-198°C (après recristallisation dans un mélange de chloroforme et d'éther diéthylique).

Exemple 13

On dissout 3,28 g de chlorhydrate de 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyrile dans 50 ml de méthanol et, à la solution obtenue, on ajoute une solution méthanolique de méthylate de sodium à 10% en une quantité de 2 moles par mole du composé de carbostyrile de départ. On concentre le mélange obtenu à sec et on dissout le résidu dans du diméthylformamide. A la solution obtenue, on ajoute 1,6 g de chlorure d'acide cyclohexane-carboxylique et on agite le mélange pendant 2 heures à une température de 10°C. On verse le mélange réactionnel dans de l'eau glacée et on extrait le mélange avec du chloroforme. A l'extrait obtenu, on ajoute un mélange d'éther diéthylique et de benzine de pétrole pour obtenir 1,2 g de 8-cyclohexylcarbonyloxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile cristallin d'un point de fusion de 148-149°C (après recristallisation dans un mélange de chloroforme et de n-hexane).

Exemple 14

On dissout 3,28 g de chlorhydrate de 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyrile dans 50 ml de méthanol et, à la solution obtenue, on ajoute une solution méthanolique de méthylate de sodium à 20% en une quantité de 2 moles par mole du composé de carbostyrile de départ. Ensuite, on concentre le mélange à sec et on dissout le résidu dans du diméthylformamide. Tout en refroidissant avec de l'eau glacée, on ajoute 1,7 g de chlorure d'acide p-toluylique à la solution et on agite le mélange pendant 4 heures à la température ambiante. On verse le mélange réactionnel dans de l'eau glacée et on l'extrait avec du chloroforme. A l'extrait de chloroforme, on ajoute un mélange d'éther diéthylique et de benzine de pétrole pour obtenir 1,94 g de 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-p-méthylbenzoyloxy-3,4-dihydrocarbostyrile cristallin ayant un point de fusion de 151,5-152,5°C (après recristallisation dans un mélange de chloroforme et de n-hexane).

Exemple 15

On met 1 g de chlorhydrat de 5-(1-hydroxy-2- α,α -diméthylphénéthylaminoéthyl)-8-hydroxycarbostyrile en suspension dans 30 ml de méthanol et on ajoute une solution méthanolique de méthylate de sodium à 15% en une quantité de 2 moles par mole du composé de carbostyrile de départ. Ensuite, on concentre le mélange à sec et on dissout le résidu dans 30 ml de diméthylformamide. Ensuite, tout en refroidissant avec de l'eau glacée, on ajoute 0,44 g de chlorure d'acide cyclohexane-carboxylique à la solution et on agite le mélange pendant 4 heures à la température ambiante. On verse le mélange réactionnel dans de l'eau glacée et on l'extrait avec du chloroforme. On ajoute de l'éther diéthylique à l'extrait pour obtenir 0,17 g de 8-cyclohexylcarbonyloxy-5-(1-hydroxy-2- α,α -diméthylphénéthylaminoéthyl)-carbostyrile cristallin ayant un point de fusion de 158-159°C (après recristallisation dans un mélange de chloroforme et de n-hexane).

Exemple 16

De la même manière qu'à l'exemple 15, mais en utilisant la matière de départ correspondante de 3,4-dihydrocarbostyrile au lieu de la matière de départ de carbostyrile, on obtient le 8-cyclohexylcarbonyloxy-5-(1-hydroxy-2- α,α -diméthylphénéthylaminoéthyl)-3,4-dihydrocarbostyrile ayant un point de fusion de 146,5 à 148°C.

Exemple 17

On dissout 3,36 g du chlorhydrate de 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-hydroxycarbostyrile dans 20 ml d'acide trifluoracétique et on ajoute 8,8 g de chlorure d'acide cyclohexane-carboxylique à la solution. Ensuite, on chauffe le mélange à reflux à une température de 85°C. On concentre le mélange réactionnel et, au résidu, on ajoute de l'éther diéthylique pour cristalliser le produit. On sépare les cristaux ainsi obtenus par filtration et on les lave avec de l'éther diéthylique. On

887%

extrait successivement les cristaux obtenus avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et de chloroforme, puis on lave la couche organique avec de l'eau, on la sèche et on la concentre à sec. On cristallise le résidu obtenu dans un mélange d'éther diéthylique et de benzine de pétrole pour obtenir 3,59 g de 5-(1-cyclohexylcarbonyloxy-2-isopropylaminobutyl)-8-cyclohexylcarbonyloxy-carbostyrile ayant un point de fusion de 162 à 163°C (après recristallisation dans un mélange de chloroforme et de n-hexane).

Exemple 18

On dissout 3,36 g de chlorhydrate de 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-hydroxycarbostyrile dans 20 ml d'acide trifluoracétique et on ajoute 7,75 g de chlorure d'acide p-toluylique à la solution. Ensuite, on chauffe le mélange à reflux à une température de 85°C. On concentre le mélange réactionnel et on ajoute de l'éther diéthylique au concentrat pour cristalliser le produit. On sépare les cristaux ainsi obtenus par filtration et on les lave avec de l'éther diéthylique. On extrait successivement les cristaux avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et de chloroforme, puis on lave la couche organique avec de l'eau, on la sèche et la concentre à sec. On cristallise le résidu obtenu dans un mélange d'éther diéthylique et de benzine de pétrole pour obtenir 1,14 g de 5-(1-p-méthylbenzoyloxy-2-isopropylaminobutyl)-8-p-méthylbenzoyloxycarbostyrile ayant un point de fusion de 154-155,5°C (après recristallisation dans un mélange de chloroforme et de n-hexane).

Exemple 19

De la même manière qu'à l'exemple 18, mais en utilisant la matière de départ correspondante de 3,4-dihydrocarbostyrile au lieu de la matière de départ de carbostyrile, on obtient le 5-(1-p-méthylbenzoyloxy-2-isopropylaminobutyl)-8-p-méthylbenzoyloxy-3,4-dihydrocarbostyrile ayant un point de fusion de 141-143°C.

Exemple 20

On ajoute 3 ml d'anhydride isobutyrique à 500 mg de 8-cyclohexylcarbonyloxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-carbostyrile et on fait réagir le mélange pendant une heure à une température de 60°C. Au terme de la réaction, tout en refroidissant avec de l'eau glacée, on ajoute 2 à 3 gouttes d'acide chlorhydrique concentré et 5 ml de méthanol au mélange réactionnel, puis on ajoute de l'éther diéthylique pour cristalliser le produit. On sépare les cristaux ainsi obtenus par filtration, on les lave avec de l'éther diéthylique et on les recristallise dans un mélange de méthanol et d'éther diéthylique pour obtenir 480 mg de chlorhydrate de 8-cyclohexylcarbonyloxy-5-(1-isobutyryloxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile ayant un point de fusion de 214 à 215°C. (avec décomposition).

Exemple 21

On met 4 g de chlorhydrate de 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-hydroxycarbostyrile en suspension dans 20 ml de méthanol et, à la suspension ainsi obtenue, on ajoute du méthylate de sodium préparé à partir de 575 mg de sodium métallique et de 12 ml de méthanol absolu. Ensuite, on concentre le mélange à sec et on dissout le résidu obtenu dans 20 ml de diméthylformamide. Ensuite, tout en refroidissant avec de l'eau glacée, on ajoute goutte à goutte, au mélange, 2,5 g de chlorure d'acide vénératrique dissous dans 10 ml de diméthylformamide. On agite le mélange pendant une heure, on sépare le précipité formé par filtration, on le lave avec de l'éther diéthylique et on le recristallise dans un mélange de chloroforme et d'éther diéthylique pour obtenir 4,3 g de 8-(3,4-diméthoxyphénylcarbonyloxy)-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-carbostyrile ayant un point de fusion de 197-198°C.

Exemple 22

On ajoute 2 ml d'acide cyclohexane-carboxylique et 2 ml de chlorure de cyclohexane-carbonyle à 1 g de 8-toluyloxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-carbostyrile et on fait réagir le mélange pendant une heure à une température de 80°C. Au terme de la réaction, tout en refroidissant avec de l'eau glacée, on ajoute 2 à 3 gouttes d'acide chlorhydrique concentré et 10 ml de méthanol au mélange réactionnel, puis on ajoute de l'éther diéthylique pour cristalliser le produit. On sépare les cristaux ainsi obtenus par filtration, on les lave avec de l'éther diéthylique et on les recristallise dans un mélange de méthanol et d'éther diéthylique pour obtenir 1,3 g de chlorhydrate de 8-toluyloxy-5-(1-cyclohexylcarbonyloxy-2-isopropylaminobutyl)-carbostyrile ayant un point de fusion de 231-232,5°C.

Exemple 23

On ajoute 2 ml d'acide cyclopropane-carboxylique et 1 ml de chlorure d'acide cyclopropane-carboxylique à 500 mg de chlorhydrate de 5-[1-hydroxy-2-(3,4-diméthoxyphénéthylamino)éthyl]-8-hydroxycarbostyrile et on fait réagir le mélange pendant une heure à une température de 80°C. Au terme de la réaction, tout en refroidissant avec de l'eau glacée, on ajoute 10 ml de méthanol au mélange réactionnel, puis on ajoute de l'éther diéthylique pour cristalliser le produit. On sépare les cristaux ainsi obtenus par filtration, on les lave avec de l'éther diéthylique et on les recristallise dans un mélange d'éthanol et d'acétone pour obtenir 210 mg de chlorhydrate de 5-[1-cyclopropylcarbonyloxy-2-(3,4-diméthoxyphénéthylamino)-éthyl]-8-cyclopropylcarbonyloxy-carbostyrile ayant un point de fusion de 167-168°C (avec décomposition).

Exemple 24

On met 5 g de 5-(1-hydroxy-2-éthylaminobutyl)-8-hydroxycarbostyrile en suspension dans 20 ml de méthanol et, à la suspension obtenue, on ajoute du méthylate de sodium préparé à partir de 458 mg de sodium métallique et de 9,6 ml de méthanol absolu. Ensuite, on concentre le mélange à sec et on dissout le résidu obtenu dans 30 ml de diméthylformamide. Tout en refroidissant avec de l'eau glacée, on ajoute ensuite goutte à goutte 3,3 g de chlorure de β -cyclohexylpropionyle au mélange. On agite ensuite le mélange pendant une heure à la température ambiante, après quoi on y ajoute de l'éther diéthylique. On sépare le précipité formé par filtration, on le lave avec de l'éther diéthylique et on le recristallise dans un mélange de méthanol et d'éther diéthylique pour obtenir 3,86 g de 8-(β -cyclohexylpropionyloxy)-5-(1-hydroxy-2-éthylaminobutyl)carbostyrile ayant un point de fusion de 233-234°C (avec décomposition).

Exemple 25

On met 5 g de 5-(1-hydroxy-2-éthylaminobutyl)-8-hydroxycarbostyrile en suspension dans 20 ml de méthanol et, à la suspension obtenue, on ajoute du méthylate de sodium préparé à partir de 460 mg de sodium métallique et de 9,6 ml de méthanol absolu. Ensuite, on concentre le mélange à sec et on dissout le résidu obtenu dans 20 ml de diméthylformamide. Tout en refroidissant avec de l'eau glacée, on ajoute ensuite goutte à goutte 2,9 g de chlorure de phénylacétyle au mélange. On agite ensuite le mélange pendant une heure à la température ambiante, puis on y ajoute de l'éther diéthylique. On élimine la couche supérieure par décantation et, à la couche inférieure, on ajoute de l'éther diéthylique pour cristalliser le produit. On sépare les cristaux ainsi obtenus par filtration, on les lave avec de l'éther diéthylique et on les recristallise dans un mélange de chloroforme et d'éther diéthylique pour obtenir 4,43 g de 5-(1-hydroxy-2-éthylaminobutyl)-8-phénylacétoxycarbostyrile ayant un point de fusion de 122,5-123,5°C.

Chlorhydrate de carbostyrile

Exemple 26

On met 1 g de chlorhydrate de 5-(1-hydroxy-2-benzylaminobutyl)-8-hydroxycarbostyrile en suspension dans 20 ml de méthanol et, à la suspension obtenue, on ajoute du méthylate de sodium préparé à partir de 135 mg de sodium métallique et de 2,8 ml de méthanol absolu. Ensuite, on concentre le mélange à sec et on dissout le résidu obtenu dans 10 ml de diméthylformamide. Tout en refroidissant avec de l'eau glacée, on ajoute ensuite goutte à goutte 490 mg de chlorure de p-chlorobenzoyle au mélange. On agite le mélange pendant une heure, puis on y ajoute de l'eau. On extrait ensuite le mélange avec du chloroforme et on élimine le chloroforme par distillation. Au résidu obtenu, on ajoute de l'éther diéthylique pour cristalliser le produit, puis on sépare les cristaux par filtration, on les lave avec de l'éther diéthylique et on les recristallise dans un mélange de chloroforme et d'éther diéthylique pour obtenir 110 mg de 8-(p-chlorobenzoyloxy)-5-(1-hydroxy-2-benzylaminobutyl)-carbostyrile ayant un point de fusion de 125-126°C.

Exemple 27

On met 1 g de chlorhydrate de 5-(1-hydroxy-2-tert-butylaminopropyl)-8-hydroxycarbostyrile en suspension dans 15 ml de méthanol et, à la suspension obtenue, on ajoute du méthylate de sodium préparé à partir de 155 mg de sodium métallique et de 3,3 ml de méthanol absolu. Ensuite, on concentre le mélange à sec et on dissout le résidu obtenu dans 10 ml de diméthylformamide. Tout en refroidissant avec de l'eau glacée, on ajoute ensuite goutte à goutte, au mélange, 593 mg de chlorure de pipéronyle dissous dans 5 ml de diméthylformamide. Ensuite, on agite le mélange pendant une heure et on y ajoute de l'eau, puis on extrait avec du chloroforme. On élimine le chloroforme par distillation et, au résidu obtenu, on ajoute de l'éther diéthylique pour cristalliser le produit. On sépare les cristaux ainsi obtenus par filtration, on les lave avec de l'éther diéthylique et on les

recristallise dans un mélange de chloroforme et d'éther diéthylique pour obtenir 520 mg de 8-(3,4-méthylène-dioxyphénylcarbonyloxy)-5-(1-hydroxy-2-tert-butylaminopropyl)-carbostyrile ayant un point de fusion de 156-157°C.

Exemples 28 - 31

De la même manière qu'à l'exemple 1, on prépare chacun des composés suivants à partir de la matière de départ appropriée :

le chlorhydrate de 8-(3,3-diméthylbutyryloxy)-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile d'un point de fusion de 234-235°C (avec décomposition),

le chlorhydrate de 8-isobutyryloxy-5-(1-hydroxy-2-tert-butylaminopropyl)carbostyrile d'un point de fusion de 222-224°C (avec décomposition),

le chlorhydrate de 8-(2,2-diméthylpropionyloxy)-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile d'un point de fusion de 257-259°C (avec décomposition),

le chlorhydrate de 8-acétoxy-5-(1-hydroxy-2-éthylaminobutyl)carbostyrile d'un point de fusion de 212,5-214°C (avec décomposition).

Exemple 32

A 200 ml de chloroforme anhydre, on ajoute 3 g de 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-hydroxycarbostyrile et, au mélange ainsi obtenu, on ajoute goutte à goutte 3 ml d'anhydride isobutyrique. On agite le mélange obtenu pendant 5 heures à la température ambiante et on élimine le solvant par distillation sous pression réduite. Au résidu obtenu, on ajoute de l'éther de pétrole et on sépare les cristaux formés par filtration. On neutralise les cristaux avec 50 ml d'une solution aqueuse saturée et froide de bicarbonate de sodium, puis on sépare la matière insoluble par filtration et on la lave avec de l'eau. Ensuite, on soumet la matière obtenue (dont la chromatographie sur couche mince révèle qu'elle est constituée d'un mélange d'environ 7 composants) à une chromatographie dans une colonne de gel de silice

en utilisant un gel de silice de qualité "C-200" (nom commercial de "Wako Junyaku", Japon), ainsi qu'un mélange de chloroforme et de méthanol (20:1 en volume) comme éluant afin d'obtenir un éluat contenant 4 composants principaux. Ensuite, on élimine le solvant de l'éluat par distillation et, au résidu, on ajoute 5 ml d'une solution éthanolique saturée de chlorure d'hydrogène. On ajoute de l'éther de pétrole au mélange et on sépare les cristaux précipités par filtration, puis on les recristallise dans de l'acétone, pour obtenir, comme composants principaux, 1,5 g de chlorhydrate de 5-(1-isobutyryloxy-2-isopropylaminobutyl)-8-isobutyryloxy-carbostyrile à une molécule d'eau ayant un point de fusion de 198-199°C, 0,1 g de chlorhydrate de 2,8-diisobutyryloxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-quinoléine ayant un point de fusion de 201-203°C (avec décomposition), 0,4 g de chlorhydrate de 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-isobutyryloxycarbostyrile d'un point de fusion de 228-229°C (avec coloration et décomposition) et 0,1 g de chlorhydrate de 2-isobutyryloxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-hydroxy-quinoléine ayant un point de fusion de 225-226,5°C (avec coloration et décomposition).

Comme on l'a indiqué précédemment, les dérivés de carbostyrile de la présente invention exercent une excellente activité stimulante des β -adrénorécepteurs. En particulier, ces composés exercent une activité sélective de longue durée sur le récepteur β_2 et, par conséquent, ils sont particulièrement utiles comme bronchodilatateurs ainsi que le démontre l'activité pharmacologique indiquée dans l'exemple de référence 4 ci-après. Pour déterminer l'activité, on utilise du Salbutamol comme composé de référence (1), le chlorhydrate de 8-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-éthylaminobutyl)-carbostyrile (IV), comme composé comparatif (2), ainsi que les composés d'essai (3) à (14) ci-après suivant la présente invention :

- (3) le chlorhydrate de 8-acétoxy-5-(1-acétoxy-2-isopropylamino-butyl)carbostyrile (Ib),
- (4) le chlorhydrate de 8-acétoxy-5-(1-hydroxy-2-éthylaminobutyl)-carbostyrile (Ia),
- (5) le chlorhydrate de 8-(3-cyclohexylbutyryloxy)-5-(1-hydroxy-2-éthylaminobutyl)carbostyrile (Ia),
- (6) le 8-(3,3-diméthylbutanoyloxy)-5-(1-hydroxy-2-isopropylamino-butyl)carbostyrile (Ia),
- (7) le chlorhydrate de 8-phénylacétoxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile (Ia),
- (8) le chlorhydrate de 8-[cyclopropylcarbonyloxy]-5-[1-cyclopropylcarbonyloxy-2-(3,4-diméthoxyphénéthylamino)éthyl]carbostyrile (Ib),
- (9) le chlorhydrate de 8-(4-méthylbenzoyloxy)-5-(1-hydroxy-2-éthylaminobutyl)carbostyrile (Ia),
- (10) le chlorhydrate de 2,8-diisobutyryloxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-quinoléine (III),
- (11) le chlorhydrate de 8-(4-chlorobenzoyloxy)-5-(1-hydroxy-2-benzylaminobutyl)carbostyrile (Ia),
- (12) le chlorhydrate de 8-(4-méthylbenzoyloxy)-5-[1-(4-méthylbenzoyloxy)-2-isopropylaminobutyl]-3,4-dihydrocarbostyrile (Ib),
- (13) le chlorhydrate de 8-(4-méthylbenzoyloxy)-5-(1-cyclohexylcarbonyloxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile (Ib),
- (14) le 8-isobutyryloxy-(1-hydroxy-2-tert-butylaminopropyl)carbostyrile (Ia).

Exemple de référence 4

L'activité stimulante des composés de la présente invention sur les β -adrénorécepteurs a été déterminée comme décrit ci-après. On anesthésie des chiens adultes hybrides mâles pesant 10 à 15 kg avec du pentobarbital de sodium administré par voie intraveineuse à raison de 30 mg/kg du poids du corps. On maintient chacun des chiens anesthésiés sur le dos et on introduit une canule dans la trachée. On pratique la respiration artificielle

en utilisant un dispositif du type utilisé dans le procédé de Konzett-Rössler (Konzett H. & Rössler R., "Versuchsanordnung zu Untersuchungen an der Bronchial Muskulatur", "Arch. Exp. Path., Pharmack", 195, 71-74, 27-40 (1940)). On mesure le volume d'air débordant au moment de l'inhalation au moyen d'un pneumotachomètre afin de déterminer la résistance bronchique ; les valeurs obtenues sont enregistrées sur un polygraphe.

Dans le procédé ci-dessus, on utilise l'histamine comme bronchoconstricteur en une dose de 10 µg/kg du poids du corps puis, à chacun des chiens anesthésiés, par la veine fémorale, on administre une solution aqueuse contenant chacun des composés d'essai et chacun des témoins indiqués dans le tableau 1 ci-après en différentes doses indiquées dans le même tableau et ce, une minute avant l'administration de l'histamine. Au cours du procédé, on infuse du pentobarbital de sodium en une dose de 4 mg/kg du poids du corps/heure en utilisant un injecteur automatique afin d'inhiber la respiration spontanée et maintenir constamment l'anesthésie au cours de la période d'essai.

On calcule les valeurs ED₅₀ en utilisant une courbe de réponse aux doses. En même temps, on mesure les pulsations au moyen d'un transducteur et on enregistre les valeurs obtenues sur un polygraphe. D'après le polygraphe, on calcule la valeur ED₂₅ ; les résultats obtenus sont repris dans le tableau 1 ci-après.

On calcule le rapport de séparation en divisant les valeurs ED₂₅ démontrant un accroissement des pulsations par les valeurs ED₅₀ démontrant une diminution des spasmes bronchiques.

On détermine la durée de persistance en administrant, à un sujet, un composé d'essai en une dose calculée de telle sorte que les spasmes bronchiques provoqués par l'histamine soient inhibés complètement (100%) de la même manière que celle décrite ci-dessus et en observant la persistance d'activité du composé d'essai. Les résultats obtenus sont repris dans le tableau 2 ci-après.

TABLEAU 1
 Puissance relative de différents stimulants β sur l'accroissement de la résistance bronchique provoqué par l'histamine
 (en valeurs ED₅₀) et sur les battements cardiaques (en valeurs ED₂₅, battements/minute) comparativement à l'isoproté-
 rénol comme composé type.

Composé n°	ED ₅₀ (μ g/kg) Composé	Résistance bronchique		Rythme cardiaque ED ₂₅ battements/minute		Puissance relative	Rapport de séparation Rythme cardiaque (puis- sance relative Résistance bronchique (puissance relative)		
		Isoprotérénol	Puissance relative						
				Compose	Isoprotérénol				
Salubutamol (1)	0,52	0,09	6,1	2,8	0,061	45,9	7,52		
(2)	0,66	0,19	3,47	3,6	0,09	40,0	11,5		
(3)	0,82	0,14	5,85	4,5	0,07	64,4	11,0		
(4)	0,61	0,16	3,81	3,6	0,08	45,0	11,8		
(5)	0,67	0,13	5,15	6,5	0,10	65,4	12,7		
(6)	0,42	0,12	3,52	3,2	0,07	46,1	13,1		
(7)	0,17	0,15	1,13	1,39	0,11	12,6	11,2		
(8)	0,51	0,11	4,64	4,81	0,07	68,7	14,8		
(9)	0,16	0,15	1,06	1,7	0,11	15,5	14,5		
(10)	0,95	0,16	5,94	5,6	0,10	56,4	9,5		
(11)	0,91	0,14	6,50	4,2	0,09	46,7	7,2		
(12)	0,73	0,10	7,30	8,3	0,11	75,5	10,3		
(13)	0,71	0,12	5,92	6,02	0,09	66,9	11,3		
(14)	0,47	0,12	3,92	3,86	0,08	48,3	12,3		

Comme on le constate d'après les résultats ci-dessus, chacun des composés d'essai exerce, vis-à-vis du récepteur β_2 , une activité plus sélective que celle des composés comparatifs (1) et (2).

En se référant à la figure annexée, les composés d'essai [composés (3), (4) et (10)] exercent, sur les spasmes bronchiques provoqués par l'histamine, une activité β -stimulante de longue durée comparativement à celle du composé comparatif [composé (2)] lorsque ces composés sont soumis à des essais sur des chiens anesthésiés.

En outre, on détermine la toxicité aiguë par administration intraveineuse vis-à-vis des composés d'essai indiqués dans le tableau 2 ci-après en utilisant 5 à 6 groupes comportant chacun 10 rats mâles (famille dd ; poids du corps : 18 à 22 g) que l'on a privés de nourriture pendant 12 heures avant l'essai. Les résultats concernant la dose létale à 50% (LD_{50}) sont indiqués ci-après.

TABLEAU 2

Composé	LD_{50} (mg/kg, par voie intraveineuse)
(3)	112
(4)	105
(6)	107
(8)	123
(9)	132
(12)	153
(13)	147

Les composés de la présente invention peuvent être administrés en une dose comprise entre 0,1 et 50 µg/kg/jour par administration orale, intraveineuse, intramusculaire ou intrarectale ou encore par inhalation.

Les composés de la présente invention sont avantageusement administrés en aérosol par inhalation.

On donnera ci-après des exemples spécifiques de formulations appropriées, mais il est à noter que l'on peut également préparer d'autres formes de dosage en utilisant d'autres composés de l'invention suivant les techniques pharmaceutiques bien connues.

Formulation 1

On prépare des comprimés contenant chacun les composants suivants :

<u>Composants</u>	<u>Quantité</u>
8-acétoxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-carbostyrile	1,2 mg
Amidon de maïs	69,8 mg
Stéarate de magnésium	9 mg
Lactose	20 mg
Total	100 mg

Formulation 2

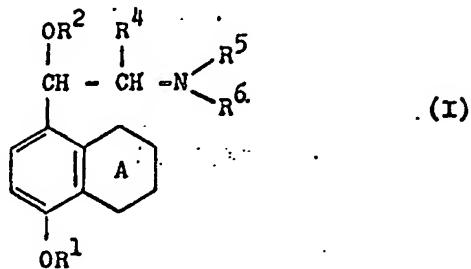
On prépare un aérosol pour inhalation contenant les composants suivants et on verse cet aérosol dans un distributeur :

<u>Composants</u>	<u>Quantité</u>
8-acétoxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-carbostyrile	60 mcg
Acide oléique	10 mcg
Dichlorodifluorométhane	57 mg
Trichlorofluorométhane	25 mg

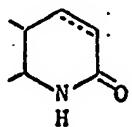
Bien que l'invention ait été décrite en détail et en se référant à certaines de ses formes de réalisation spécifiques, l'homme de métier comprendra que diverses modifications peuvent y être apportées sans se départir de son esprit et de son cadre.

REVENDICATIONS

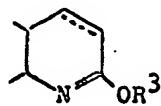
1. Dérivé de carbostyrile répondant à la formule (I)



dans laquelle R¹ et R², qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe cycloalkyl-carbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, R⁴ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, R⁵ et R⁶, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe cycloalkyle ou un groupe phénylalkyle, ou encore R⁵ et R⁶, pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, peuvent former un noyau hétérocyclique pentagonal ou hexagonal substitué ou non et contenant 1 ou 2 atomes d'oxygène ou d'azote comme hétéro-atomes, le noyau A comportant une structure partielle :



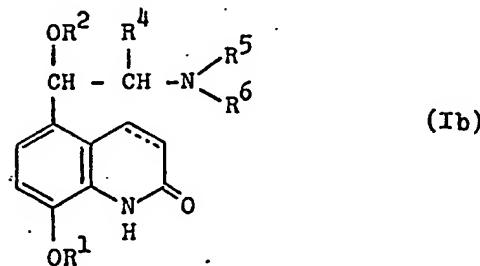
ou



où R³ représente un atome d'hydrogène, un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, à condition qu'au moins un des radicaux R¹, R² et R³ représente un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyl, ainsi que les sels

d'addition acide pharmaceutiquement acceptables des dérivés de carbostyrile répondant à la formule (I).

2. Dérivé de carbostyrile suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (Ib):



dans laquelle R¹ et R², qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, R⁴ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, tandis que R⁵ et R⁶, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe cycloalkyle ou un groupe phénylalkyle, ou encore R⁵ et R⁶, pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, peuvent former un noyau hétérocyclique pentagonal ou hexagonal substitué ou non et contenant 1 ou 2 atomes d'azote ou d'oxygène comme hétéro-atomes, de même que les sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptables de ce dérivé.

3. Le 5-(1-isobutyryloxy-2-isopropylaminobutyl)-8-isobutyryloxycarbostyrile suivant la revendication 2.

4. Le 8-acétoxy-5-(1-acétoxy-2-isopropylaminobutyl)-carbostyrile suivant la revendication 2.

5. Le 5-(1-cyclohexylcarbonyloxy-2-isopropylaminobutyl)-8-cyclohexylcarbonyloxycarbostyrile suivant la revendication 2.

6. Le 5-(1-p-méthylbenzoyloxy-2-isopropylaminobutyl)-8-p-méthylbenzoyloxycarbostyrile suivant la revendication 2.

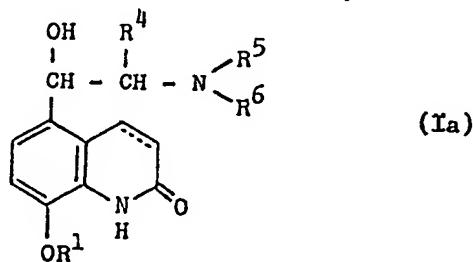
7. Le 5-(1-p-méthylbenzoyloxy-2-isopropylaminobutyl)-8-p-méthylbenzoyloxy-3,4-dihydrocarbostyrile suivant la revendication 2.

8. Le 8-cyclohexylcarbonyloxy-5-(1-isobutyryloxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile suivant la revendication 2.

9. Le 8-toluyloxy-5-(1-cyclohexylcarbonyloxy-2-isopropylaminobutyl)carbostyrile suivant la revendication 2.

10. Le 5-[1-cyclopropylcarbonyloxy-2-(3,4-diméthoxyphénéthylamino)éthyl]-8-cyclopropylcarbonyloxycarbostyrile suivant la revendication 2.

11. Dérivé de carbostyrile suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (Ia) :

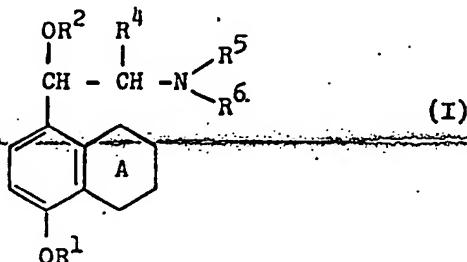


dans laquelle R¹ représente un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, R⁴ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, tandis que R⁵ et R⁶, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe cycloalkyle ou un groupe phénylalkyle, ou encore R⁵ et R⁶, pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, peuvent former un noyau hétérocyclique pentagonal ou hexagonal substitué ou non et contenant 1 ou 2 atomes d'azote ou d'oxygène comme hétéro-atomes, de même que les sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptables de ce dérivé.

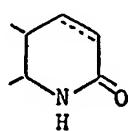
12. Le 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-isobutyryloxy carbostyrile suivant la revendication 11.

13. Le 5-(1-hydroxy-2-éthylaminobutyl)-8-acétoxy-carbostyrile suivant la revendication 11.
14. Le 5-(1-hydroxy-2-tert-butylaminopropyl)carbo-styrene suivant la revendication 11.
15. Le 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-isobutyryloxy-3,4-dihydrocarbostyrile suivant la revendication 11.
16. Le 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-cyclohexylcarbonyloxycarbostyrile suivant la revendication 11.
17. Le 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-p-méthylbenzoyloxycarbostyrile suivant la revendication 11.
18. Le 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-p-méthylbenzoyloxy-3,4-dihydrocarbostyrile suivant la revendication 11.
19. Le 5-(1-hydroxy-2- α , α -diméthylphénéthylamino-éthyl)-8-cyclohexylcarbonyloxycarbostyrile suivant la revendication 11.
20. Le 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-(3,4-diméthoxyphénylcarbonyloxy)carbostyrile suivant la revendication 11.
21. Le 5-(1-hydroxy-2-éthylaminobutyl)-8-(β -cyclohexylpropionyloxy)carbostyrile suivant la revendication 11.
22. Le 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-phényl-acétyloxycarbostyrile suivant la revendication 11.
23. Le 5-(1-hydroxy-2-benzylaminobutyl)-8-(p-chlorobenzoxyloxy)carbostyrile suivant la revendication 11.
24. Le 5-(1-hydroxy-2-tert-butylaminopropyl)-8-(3,4-méthylène-dioxyphénylcarbonyloxy)carbostyrile suivant la revendication 11.
25. Le 5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-(3,3-diméthylbutyryloxy)carbostyrile suivant la revendication 11.

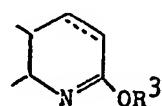
26. Procédé de préparation d'un dérivé de carbostyrile répondant à la formule (I) :



dans laquelle R¹ et R², qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, R⁴ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, R⁵ et R⁶, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe cycloalkyle ou un groupe phénylalkyle, ou encore R⁵ et R⁶, pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, peuvent former un noyau hétérocyclique pentagonal ou hexagonal substitué ou non et contenant 1 ou 2 atomes d'oxygène ou d'azote comme hétéro-atomes, le noyau A comportant une structure partielle :

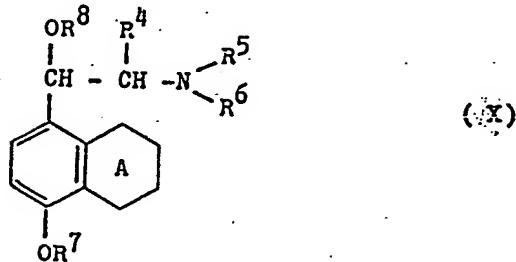


ou



où R³ représente un atome d'hydrogène, un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, à condition qu'au moins un des radicaux R¹, R² et R³ représente un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, ainsi que des sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptables de ces dérivés

de carbostyrile de formule (I), caractérisé en ce qu'il consiste à acyler un composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile de formule (X) :



dans laquelle R⁴, R⁵ et R⁶ ont les significations définies ci-dessus, le noyau A comportant une structure partielle :



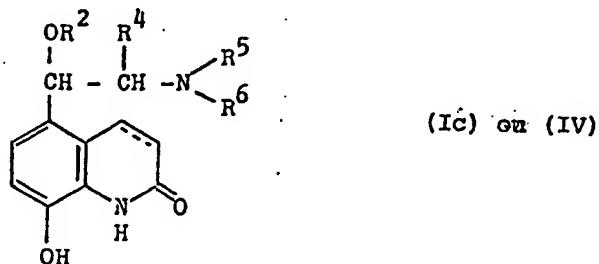
tandis que R⁷, R⁸ et R⁹, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, avec un halogénure d'acide carboxylique ou un anhydride d'acide carboxylique à une température comprise entre environ -30°C et environ 200°C pendant une période d'environ 1 heure à environ 24 heures.

27. Procédé suivant la revendication 26, caractérisé en ce qu'on effectue l'acylation en présence d'un solvant inerte.

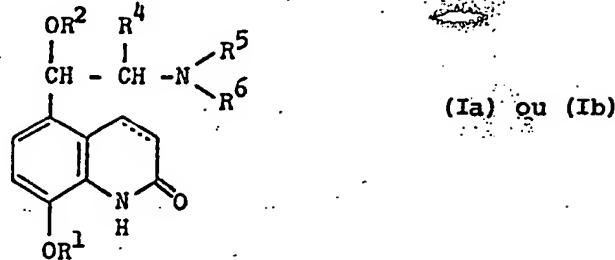
28. Procédé suivant la revendication 26, caractérisé en ce que l'halogénure d'acide carboxylique ou l'anhydride d'acide carboxylique est utilisé en une quantité d'au moins 0,5 mole par mole du composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile de formule (X).

29. Procédé suivant la revendication 26, caractérisé en ce qu'on effectue l'acylation en présence d'un composé basique inorganique ou d'une amine tertiaire organique.

30. Procédé suivant la revendication 26, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile répondant à la formule (Ic) ou (IV) :



dans laquelle R² représente un atome d'hydrogène, un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, R⁴ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, R⁵ et R⁶, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe cycloalkyle ou un groupe phénylalkyle, ou encore R⁵ et R⁶, pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, peuvent former un noyau hétérocyclique pentagonal ou hexagonal substitué ou non contenant 1 ou 2 atomes d'oxygène ou d'azote comme hétéro-atomes, avec un composé de métal alcalin pour transformer le groupe 8-hydroxyle de ce composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile de formule (Ic) ou (IV) en un sel de métal alcalin, le composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile ainsi obtenu étant ensuite soumis à une acylation avec un halogénure d'acide carboxylique ou un anhydride d'acide carboxylique à une température comprise entre environ 0°C et environ 70°C pendant une période comprise entre environ 1 et 12 heures pour former un dérivé de carbostyrile répondant à la formule (Ia) ou (Ib) :



dans laquelle R², R⁴, R⁵ et R⁶ ont les significations définies ci-dessus, tandis que R¹ représente un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, de même que les sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptables du dérivé de carbostyryle de formule (Ia) ou (Ib).

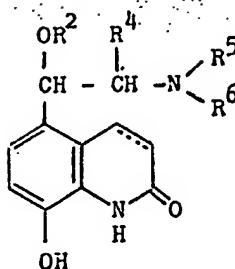
31. Procédé suivant la revendication 30, caractérisé en ce que le composé de métal alcalin est un alcoxyde d'un métal alcalin, un métal alcalin ou un hydroxyde d'un métal alcalin.

32. Procédé suivant la revendication 30, caractérisé en ce qu'on utilise le composé de métal alcalin en une quantité comprise entre environ 0,5 et environ 2 moles par mole du composé de carbostyryle ou de 3,4-dihydrocarbostyryle de formule (Ic) ou (IV).

33. Procédé suivant la revendication 30, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction et l'acylation en présence d'un solvant inerte.

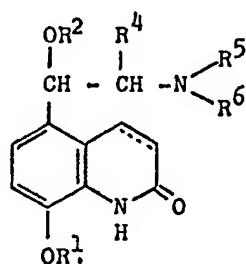
34. Procédé suivant la revendication 30, caractérisé en ce qu'on utilise l'halogénure d'acide carboxylique ou l'anhydride d'acide carboxylique en une quantité comprise entre environ 0,5 et environ 2 moles par mole du composé de carbostyryle ou de 3,4-dihydrocarbostyryle de formule (Ic) ou (IV).

35. Procédé suivant la revendication 26, caractérisé en ce qu'on acyle un composé de carbostyryle ou de 3,4-dihydrocarbostyryle répondant à la formule (Ic) ou (IV) :



(Ic)² ou (IV)

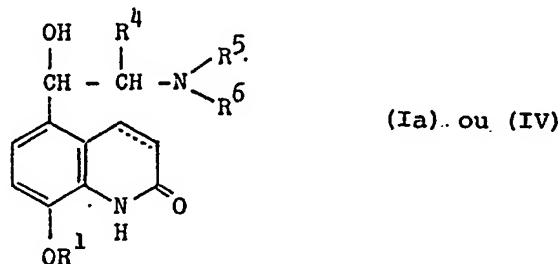
dans laquelle R² représente un atome d'hydrogène, un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, R⁴ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, R⁵ et R⁶, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe cycloalkyle, ou un groupe phénylalkyle, ou encore R⁵ et R⁶, pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, peuvent former un noyau hétérocyclique pentagonal ou hexagonal substitué ou non contenant 1 ou 2 atomes d'oxygène ou d'azote comme hétéro-atomes, avec un halogénure d'acide carboxylique ou un anhydride d'acide carboxylique en une quantité se situant entre une quantité à peu près équimolaire et environ 1,5 mole par mole du composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile de formule (Ic) ou (IV) en présence de pyridine à une température comprise entre environ 0°C et environ 70°C pendant une période comprise entre environ 30 minutes et environ 12 heures pour former un dérivé de carbostyrile répondant à la formule (Ia) ou (Ib)



(Ia) ou (Ib)

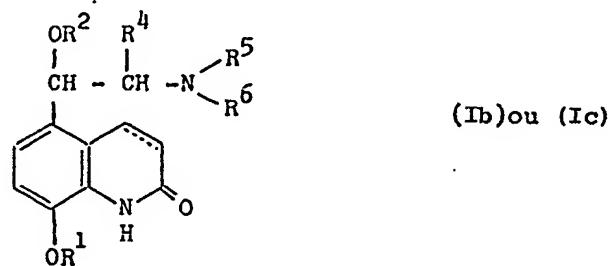
dans laquelle R², R⁴, R⁵ et R⁶ ont les significations définies ci-dessus, tandis que R¹ représente un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, de même que les sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptables du dérivé de carbostyrile de formule (Ia) ou (Ib).

36. Procédé suivant la revendication 26, caractérisé en ce qu'on protège, avec un groupe protecteur, un groupe 8-hydroxyle d'un composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile répondant à la formule (Ia) ou (IV) :



dans laquelle R¹ représente un atome d'hydrogène, un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, R⁴ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, R⁵ et R⁶, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe cycloalkyle ou un groupe phénylalkyle, ou encore R⁵ et R⁶, pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, peuvent former un noyau hétérocyclique pentagonal ou hexagonal substitué ou non et contenant 1 ou 2 atomes d'oxygène ou d'azote comme hétéro-atomes, on soumet le composé obtenu de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile protégé en position 8 par un groupe acyle à une acylation avec un halogénure d'acide carboxylique ou un anhydride d'acide carboxylique en une quantité d'au moins environ 0,5 mole par mole du composé de carbostyrile et de 3,4-dihydrocarbostyrile protégé en position 8 par un groupe acyle à une température comprise entre

environ -30°C et environ 200°C pendant une période d'environ une heure à environ 24 heures et on soumet le composé obtenu à une réduction catalytique à une température se situant entre la température ambiante et environ 50°C sous une pression comprise entre la pression atmosphérique et environ 3 atmosphères pendant une période d'environ 1 à environ 12 heures en présence d'un solvant afin d'éliminer le groupe protecteur en position 8 pour obtenir un dérivé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile répondant à la formule (Ib) ou (Ic) :



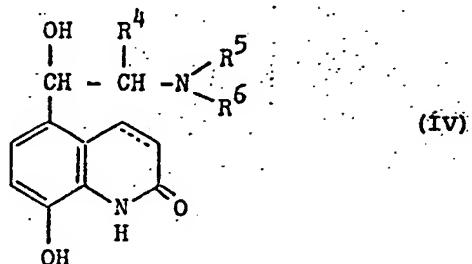
dans laquelle R¹, R⁴, R⁵ et R⁶ ont les significations définies ci-dessus, tandis que R² représente un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, de même que les sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptables de ce dérivé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile de formule (Ib) ou (Ic).

37. Procédé suivant la revendication 36, caractérisé en ce qu'on effectue la réduction catalytique en présence de palladium, de charbon palladié, de noir de palladium ou de nickel de Raney.

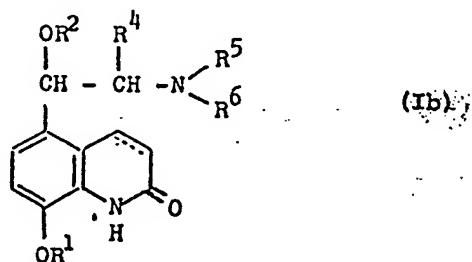
38. Procédé suivant la revendication 36, caractérisé en ce qu'on effectue l'acylation en présence d'un composé basique inorganique ou d'une amine organique tertiaire.

39. Procédé suivant la revendication 36, caractérisé en ce que le groupe protecteur est un groupe benzyle ou un groupe p-nitrobenzyle.

40. Procédé suivant la revendication 26, caractérisé en ce qu'on acyle un composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile de formule (IV) :



dans laquelle R^4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, tandis que R^5 et R^6 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe cycloalkyle ou un groupe phénylalkyle, ou encore R^5 et R^6 , pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, peuvent former un noyau hétérocyclique pentagonal ou hexagonal substitué ou non contenant un ou deux atomes d'oxygène ou d'azote comme hétéro-atomes, avec un halogénure d'acide carboxylique ou un anhydride d'acide carboxylique en une quantité d'au moins environ 1,5 mole par mole du composé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile de formule (IV) à une température se situant à peu près entre la température ambiante et environ 150°C pendant une période d'environ 1 heure à environ 6 heures, pour former un dérivé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile de formule (Ib) :



dans laquelle R⁴, R⁵ et R⁶ ont les significations définies ci-dessus, tandis que R¹ et R² sont identiques et représentent un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe cycloalkylalcanoyle, un groupe benzoyle, un groupe alcanoyle ou un groupe phénylalkylcarbonyle, de même que les sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptables de ce dérivé de carbostyrile ou de 3,4-dihydrocarbostyrile de formule (Ib).

41. Procédé suivant la revendication 40, caractérisé en ce qu'on effectue l'acylation en présence d'un solvant inert ou d'un solvant fortement à faiblement acide.
Approuvé l'ajoute de 4 mots.

Bruxelles, le 23 décembre 1976.
P. Pon. Société dite :
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.



CONSULTANT
HANSEN
et des Arts et Métiers
ECAM BR. LCF.

TÉLÉPHONE : 738.98.28

OFFICE HANSENS S.P.R.L.

TÉLÉGRAMMES:
HANSENS TF 7389828 BRUXELLES

J. KUB RN
CE (Electron.) Lg.

BREVETS - MARQUES - MODELES

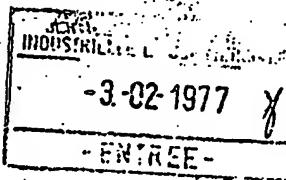
S.G.B. : 210.0680980-98

OT - CHEF INGÉNIEUR
ON - ANNUITÉS
UOIT - MARQUES

R.C.B. : 397.794

T.V.A. N° 415.966.979

B - 1040 BRUXELLES (Belgique)
SQUARE MARIE-LOUISE, 40 - Bto 12



Réf. :

LE 3 février 1977.

Réf. : B. 10778
B. 11028/OP.

849794

Monsieur le Ministre,

Nous avons l'avantage de vous faire savoir qu'à la date du 23 décembre 1976, nous avons effectué le dépôt d'une demande de brevet au nom de la Société dite : OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., sous le N° PV 0/173581, pour : " Dérivés de carbostyrile et leur procédé de préparation ".

La présente a pour but de rectifier des erreurs matérielles commises dans l'exécution de la spécification. En effet, il y aurait lieu d'effectuer les modifications ci-après :

Page 5, ligne 2 du bas : il y aurait lieu de lire :

" un groupe 3,4-diméthoxyphénylcarbonyle " en remplacement de :
" un groupe 3,4-diméthoxyphénylcarbonyle".

Page 28, ligne 2 : il y aurait lieu de lire :

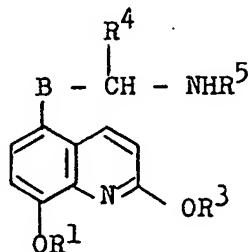
" -carbostyrile "

en remplacement de " -3,4-dihydrocarbostyrile ".

Page 36 dans la formule indiquée sous le titre : Exemples 7-10

il y aurait lieu de remplacer la ligne en trait pointillé par une ligne en trait plein,

de telle sorte que cette formule se lise :



En ce qui concerne avec le plus grand soin, nous devons cependant suivant ce que la décision des organismes officiels, décliner toute responsabilité quant à leur résultat.

Le soussigné n'ignore pas qu'aucun document joint au dossier d'un brevet d'invention ne peut être de nature à apporter, soit à la description, soit aux dessins, des modifications de fond et déclare que le contenu de cette note n'apporte pas de telles modifications et n'a d'autre objet que de signaler une ou plusieurs erreurs matérielles.

Il reconnaît que le contenu de cette note ne peut avoir pour effet de rendre valable, totalement ou partiellement, le brevet n° PV 0/173581 si celui-ci ne l'était pas en tout ou en partie en vertu de la législation actuellement en vigueur.

Il autorise l'administration à joindre cette note au dossier du brevet et à en délivrer photocopie.

Pour la bonne règle, il nous serait agréable si vous vouliez bien nous accuser réception de la présente, stipulant que les rectifications sont admises pour valoir comme de droit.

A vous lire, nous vous prions d'agrérer,
Monsieur le Ministre, l'assurance de notre considération distinguée.

Annexe : 100 frs. en timbres fiscaux.

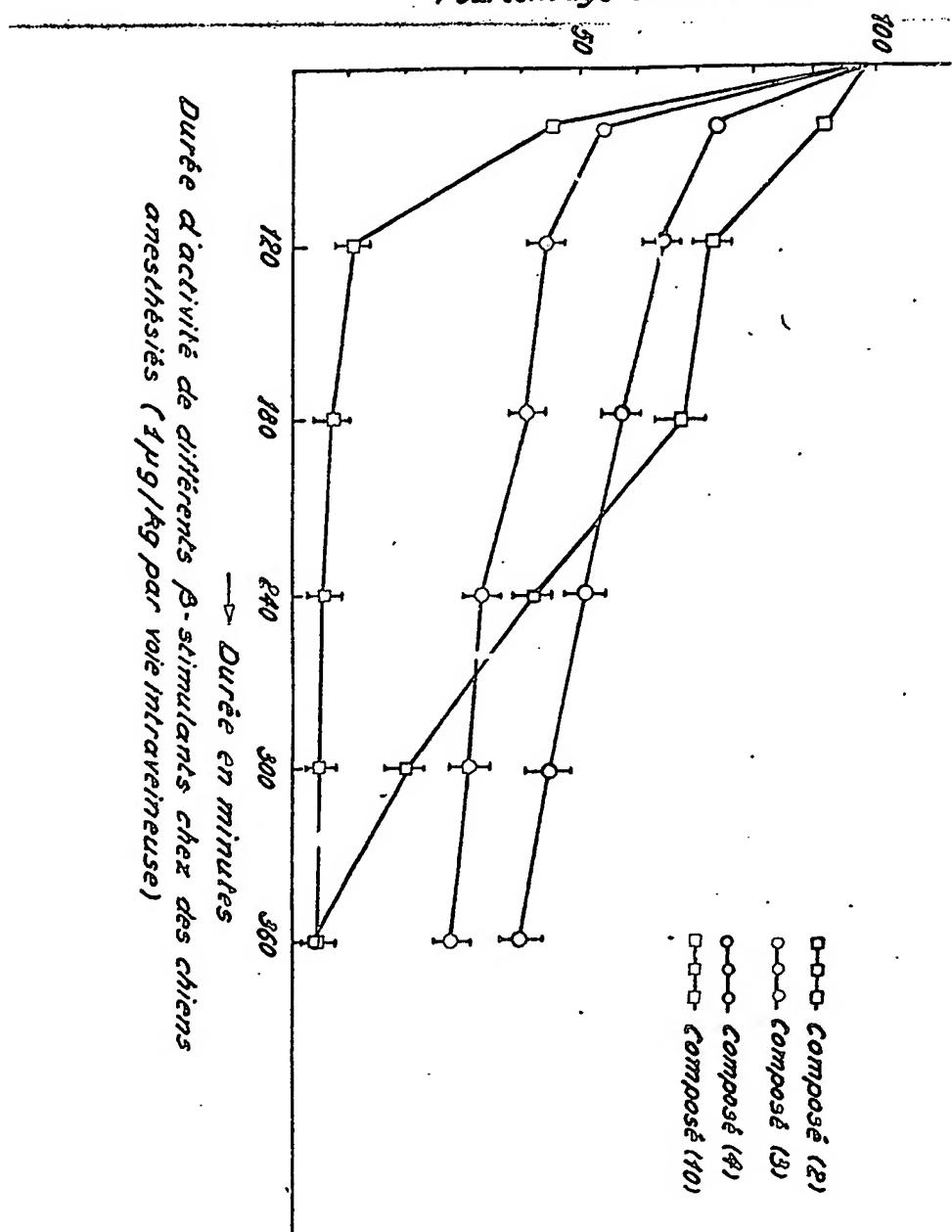


RECUE AU DOSSIER DU 22-3-1977
849 794 - 22-3-1977

l

OTSKA

Pourcentage d'Inhibition



Bruxelles, le 23 décembre 1976.
P. Pon. Société dite :
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Rajot